

THESIS

MUNICH

1965

**Experimentelle Untersuchungen
zur Steigerung der Röntgensensibilität von
Yoshida-Sarkomen bei der Ratte
durch Tetracyclingaben**

Klaus Lindhorst



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG
DER KLINIK FÜR ZAHN-, MUND- UND KIEFERKRANKHEITEN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Heiss

**Experimentelle Untersuchungen
zur Steigerung der Röntgensensibilität von
Yoshida-Sarkomen bei der Ratte
durch Tetracyclingenaben**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Lindhorst
aus Delmenhorst

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof., Dr., Dr. J. HEISS
Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 16.3.1965

MEINER FRAU UND
MEINEN KINDERN GEWIDMET

INHALTSÜBERSICHT

Einleitendes über das zahlenmässige Anwachsen der Krebserkrankung	7
Heutige Krebstherapie	8
1. Chirurgisches Vorgehen	9
2. Die Bestrahlung	9
3. Die kombinierte Behandlung	11
4. Cytostatika	12
Biologische Grenzen der Strahlentherapie	12
Die Supervolttherapie	15
Radioaktive Isotopen	16
Möglichkeiten zur Veränderung der Strahlensensibilität der Zelle	17
Tumoraffinität einzelner Stoffe	18
Geschichtliches zum Antibiotikum Tetracyclin	20
Untersuchungen über die antibiotische Wirkung von Ledermycin	21
Ledermycin in der Tumordiagnostik	22
Photosensibilisierung durch DMCT (Ledermycin)	23
Das Yoshida-Sarkom und seine Strahlenempfindlichkeit	29
Eigene Untersuchungen	30
Versuchsanordnung	30

Ergebnisse der Versuche	36
A. Messergebnisse	36
B. Rechnerische Auswertung	40
C. Statistische Überprüfung der Versuchsergebnisse	44
Histologische Ergebnisse	
Schlussurteil	52
Zusammenfassung	53
Literaturübersicht	54
Lebenslauf	61

EINLEITENDES ÜBER DAS ZAHLENMÄSSIGE ANWACHSEN DER KREBSERKRANKUNG

Die Statistiken aus dem Schrifttum der jüngeren Zeit weisen immer deutlicher auf die Zunahme der malignen Tumoren im Vergleich zu statistischen Erhebungen um die Jahrhundertwende hin. Das Karzinom ist als Todesursache hinter den Kreislaferkrankungen an die zweite Stelle gerückt. Allerdings lässt sich nach ROCHEMONT (50) über die tatsächliche Krebshäufigkeit nichts Sicheres aussagen, da es einmal nicht möglich ist, jeden an Krebs erkrankten Menschen statistisch zu erfassen, zum anderen ist eine Todesursachenstatistik nur unvollständig, da die für diese Statistik dienenden Angaben auf den Totenscheinen teilweise von Laien stammen, deren Diagnosen kaum verlässlich sind. Die erfasste Zahl von Krebstoten bleibt hinter der tatsächlichen Zahl sicherlich erheblich zurück. Viele Krebstote gehen unter der Maske Altersschwäche, Auszehrung, Darmverschluss, ja sogar Hirnschlag einher, während ein nicht erkannter Krebs die mittelbare Todesursache war (2).

Die wirkliche Zahl der Krebstodesfälle lässt sich nur schätzen. FISCHER (18) nimmt im Jahre 1936 in Deutschland 135 000 Todesfälle durch Krebs an. Das macht einen Anteil von 16,6 Prozent aller Verstorbenen aus.

Eine andere vergleichende Statistik über den Krebstod gibt K. H. BAUER an (2):

1890	war Krebs bei jedem 38. Sterbefall die Todesursache
1900	" " " " 30. " " "
1910	" " " " 18. " " "
1920	" " " " 15. " " "
1930	" " " " 8. " " "
1950	" " " " 6. " " "

Trotz dieser zitierten absoluten und relativen Zahlen bestehen doch grosse Täuschungsmöglichkeiten. Das steile Anwachsen der Krebse in der Häufigkeitsskala der Todesursachen ist nicht allein auf ihr vermehrtes Auftreten zurückzuführen, sondern auch auf die stets verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und die Aufklärung des breiten Publikums über die tödliche Gefährlichkeit des Krebses.

BONSER, DOSSET und JULL (9) haben eine Tabelle der zur Verfügung stehenden Zahlen über die Sterblichkeit an Brustkrebs zusammengestellt. Von 100 000 Frauen sterben

	in England und Wales	36,3
	in Dänemark	31,6
und vergleichsweise		
	in Japan	3,3
	und in Ceylon	1,2.

Die Zahlen aus den Ländern, von denen Angaben zur Verfügung stehen, variieren also sehr zwischen 1,2 in Ceylon und 36,3 in England. H.H.WILLAMO (58) erklärt diese auffallende Zahlendifferenz durch das mittlere Lebensalter in den verschiedenen Ländern. Es ist festgestellt worden, dass die Mortalität mit steigendem Alter bedeutend zunimmt.

Wesentlich erscheint die Tatsache, dass wegen des Ärztemangels in den asiatischen Ländern kaum alle Fälle diagnostiziert werden können.

Es darf in diesem Zusammenhang auch nicht unerwähnt bleiben, dass ohne Berücksichtigung der angestiegenen Lebenserwartung -in den letzten 50 Jahren um ein Jahrzehnt (30)- ein Vergleich mit den Statistiken aus dem Anfang unseres Jahrhunderts sehr irreführend ist. Da der Krebs eine Erkrankung des überwiegend höheren Lebensalters ist, ist das Hochschnellen der Zahl statistisch "durch Krebs Verstorbene" auch aus dem Altersaufbau zu erklären.

K.H.BAUER kommt selbst nach vorsichtiger Schätzung zu dem Ergebnis, dass mehr als 20 % aller Todesfälle zu Lasten der Tumorerkrankungen gehen. Das bedeutet nichts anderes, als dass unter den Lebensbedingungen der westlichen Zivilisation heute jeder fünfte Mensch dem Krebs erliegt (2).

Solche Statistiken und Zahlen fordern zu einer Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten und zu einer Verbesserung der schon angewandten Heilungsversuche auf. Die Strahlentherapie gehört zu den modernen Krebstherapien.

In dieser Arbeit ist versucht worden maligne Tumoren -Yoshida-Sarkome- durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Ledermyein strahlensensibler gegenüber schnellen Elektronen zu machen, um dadurch die Heilungschancen in der Bestrahlungstherapie zu verbessern.

HEUTIGE KREBSTHERAPIE

Die oben genannten erschreckenden Aussichten mahnen zu einem entschiedenen Kampf gegen diese bisher noch nicht bezwungene "Volksseuche". Bis heute gibt es aber noch keine spezifische Therapie gegen den Krebs.

Die operative Ausräumung des Tumorgewebes, die radiologische Thera-

pie, beide kombiniert, und cytostatische Massnahmen gehören heute zu den modernen medizinischen Behandlungsmethoden. Mögen weitere Methoden einen gewissen symptomatischen Effekt haben, eine Heilwirkung haben sie nicht unter Beweis stellen können, weder im Sinne von nachweisbar geheilten Krebskranken, noch im Sinne einer zahlenmässig ausweisbaren Besserung der Heilziffer bei der Kombination mit anderen Verfahren (2).

1. CHIRURGISCHES VORGEHEN

Ihren Heilergebnissen nach steht die operative Krebsbehandlung an erster Stelle. Sie hat die örtlich bedingte Krebsentstehung und die lange Zeit nur örtliche und höchstens beschränkte Krebsausbreitung zur Voraussetzung. Die Planung und Durchführung einer Operation wird diktiert von der vermutlichen Krebslokalisation. Durch die Fortschritte in der Chirurgie werden auch die Ergebnisse der Krebsoperationen besser. Die Voraussetzung für einen erfolgreichen Eingriff ist die Radikaloperation, d.h. die Operation im Gesunden. Diese Radikaloperationen stellen grosse Anforderungen an die Widerstandskraft des Patienten. Mit der Ausnützung der neuen Errungenschaften der Medizin wie Elektrochirurgie, verbesserte Anaesthesieverfahren, Chemotherapie, Schockbehandlung, um nur einige zu nennen, können heute auch grössere Eingriffe verantwortet werden.

Die Entscheidung über die Operationsfähigkeit eines Tumors muss eine subjektive sein und ist deswegen Schwankungen ausgesetzt, da die Operabilität von malignen Tumoren sehr viel schwieriger zu beurteilen ist als die anderer Krankheiten. Die Indikation für eine Operation wird also immer abhängig sein von dem Stadium des Tumors und der möglichen Erfolgsaussicht einer Radikaloperation. Die Grenzen dafür sind im allgemeinen dann gezogen, wenn der Tumor Fernmetastasen aufweist, oder wenn durch die Operation Organe miterfasst werden müssten, deren komplette oder teilweise Entfernung mit dem Weiterleben unvereinbar ist.

2. DIE BESTRAHLUNG

Die radiologische gezielte Lokaltherapie hat sich gleichberechtigt neben die chirurgische Behandlung geschoben. Doch im Gegensatz zu der Bestrahlung der gutartigen Krankheiten, bei der die Toleranzgrenze der Haut und der ge-

sunden Umgebung bei weitem nicht erreicht wird, führen bei malignen Tumoren nur sehr hohe Strahlendosen zum Ziel, die hart an die Toleranzgrenze der Haut und des umliegenden Gewebes gehen. Da eine Schädigung des peritumoralen Gewebes und eine Unterdosierung im eigentlichen Tumorgebiet zum Misserfolg führen, muss ein Verfahren gefunden werden, das den Forderungen einer radiologischen Maximaltherapie im einzelnen Fall gerecht wird. Durch die Einführung der Telecurie- und Supervolttherapie konnten in der letzten Zeit die Behandlungsergebnisse verbessert werden.

Bei der Behandlung der heterologen Geschwülste ist die Herddosis so einzurichten, dass die Krebszelle geschädigt wird, aber der umliegende Bindegewebsapparat sich von dem Strahleninsult wieder erholen kann, um die strahlengeschädigten Krebszellen dann wirksam zu bekämpfen. Eine Unterdosierung würde keine ausreichende Schädigung der Krebszelle zur Folge haben, eine Überdosierung würde eine Strahlennekrose im ganzen Herdgebiet hervorrufen.

Nach FIEBELKORN (16) gehen auch noch aus einem Nekrosegebiet einige ganz strahlenresistente Tumorzellen hervor. Hinzu kommt die Tatsache, dass der grosse Eiweisszerfall den Körper stark belasten würde. Es müssen also bei der Strahlentherapie alle Hilfsmittel zur Konzentrierung der höchsten Strahlendosis allein auf den Ort der Erkrankung und zur Erhöhung der Sensibilitätsdifferenz zwischen Tumor und gesundem Gewebe genutzt werden.

Für die Prognose der Strahlenbehandlung eines malignen Tumors seien folgende massgebende Faktoren zusammengestellt (16):

1. Das Stadium der Erkrankung und zwar
 - a) ihre Lokalausdehnung,
 - b) das Vorhandensein von Metastasen,
 - c) der Allgemeinzustand des Kranken (Vorbehandlung).
2. Die Lokalisation der Erkrankung und zwar
 - a) ihre mehr oder weniger leichte Erkennbarkeit,
 - b) ihre Zugänglichkeit für eine strenge örtliche Konzentrierung der Strahlenwirkung.
3. Die Eigenart der Geschwulst und zwar
 - a) die Strahlenempfindlichkeit (Vorbehandlung),
 - b) ihre Neigung zur Metastasierung.

Diese Aufzählung zeigt, wie eng die Indikationsgrenze zur erfolgreichen Bestrahlung zu ziehen ist, und wie sehr auch und vielleicht besonders der Radiologe an die Frühdiagnose gebunden ist. Die Abwehrkräfte und der Zustand der Kranken sind von besonderer Bedeutung. Insofern ist der Strahlentherapeut dem Chirurgen gegenüber im Vorteil, weil er seine Bestrahlung entsprechend dem Zustand des Patienten dosieren kann und im Laufe einer palliativen Bestrahlung

mit der Verbesserung des Kräftezustandes des Patienten zu einer wirksamen Bestrahlung übergehen kann. Nach Angaben in der Literatur ist es sogar gelungen inoperable Tumoren operabel zu machen (16).

3. DIE KOMBINIERTE BEHANDLUNG

In diesem Zusammenhang ist die Frage der Zusammenarbeit der Chirurgen und der Strahlentherapeuten zu prüfen. Dazu schreibt K.H.BAUER in seinem Buch über das Krebsproblem: "... die Frage ob Bestrahlung oder chirurgische Therapie ist heute durchwegs im Sinne Bestrahlung und Operation entschieden."

Beide Therapiemöglichkeiten können in ihren Statistiken die üblichen Fünf-Jahresheilungen aufführen. Eine Zusammenarbeit drängt sich auf, aber unter welchen Bedingungen soll sie stattfinden?

Zu Beginn der Strahlentherapie, als ihre Leistungsfähigkeit noch nicht mit statistischen Erfolgen gesichert werden konnte, wurde soweit nur möglich der Krebs operativ angegangen, und nur die sogenannten inoperablen Fälle wurden dem Radiologen überwiesen. Als dann die Erfolge in der Strahlentherapie einsetzten, bedingt durch die gesammelten Erfahrungen und technischen Verbesserungen der Apparate, begann die Zeit der postoperativen Nachbestrahlung, durch die bei manchen Krebsen eine Erhöhung des Heilprozentsatzes erreicht wurde. Bei der Behandlung des Mammakarzinoms konnte durch postoperative Bestrahlung die Heilziffer um wenigstens zehn Prozent gesteigert werden (8, 45, 53).

Wie schon früher erwähnt ist die operative Therapie nur dann erfolgreich, wenn der Tumor ausnahmslos im Gesunden operiert und jede Verschleppung von Metastasenkeimen verhindert wird. Dies kann aber nur in den Fällen möglich sein, bei denen der Tumor relativ klein und abgegrenzt ist. Diese gut und mit aller Sicherheit operablen Krebse stellen jedoch nur einen kleinen Prozentsatz aller Krebsgeschwülste.

Die Strahlentherapie als gezielte Lokaltherapie kann nur ein wirksames Verfahren darstellen, wenn hohe tumoricide Dosen in einem begrenzten Gebiet und ohne Dauerschädigung der gesunden Umgebung appliziert werden. Die radiologische Therapie hat also ebenso ihre Grenzen, wie die chirurgische. Ihr Plus ist aber, dass es bei der Malignombestrahlung nicht so sehr darauf ankommt, die beste Methode zur Entfernung der Haupttumormasse zu finden, die hier mehr Aufgabe des Chirurgen sein muss, sondern darauf, wie der Resttumor und damit die Metastasen und die Recidivgefahr wirksam bekämpft werden können.

Es ist natürlich eine Frage der Auffassung, welche Methode im Einzelnen die körpereigene Abwehr unterstützt, die chirurgische Entfernung der Tumormasse, oder die Strahlenschädigung des Tumorgewebes. Werden beide Möglichkeiten kombiniert angewandt, ist in jedem Falle die Reihenfolge der chirurgischen und radiologischen Therapie zu überlegen.

4. CYTOSTATIKA

Als letzte der zu nennenden Therapiemöglichkeiten der malignen Tumoren sind die cytostatischen Massnahmen aufzuführen.

Grundsätzlich weiss man, dass Cytostatika Krebszellen schädigen, aber ohne lokale Beschränkung ihrer Wirkung auf das kranke Gewebe. Sie schädigen also nicht nur das Tumorgewebe, sondern auch die empfindlichen gesunden Gewebe wie z.B. die Blut- und Samenbildungsstätten. Cytostatika können nur verwendet werden, wenn die körpereigene Entgiftungsfunktionen intakt sind. Dadurch ist die Indikation zur Behandlung mit Cytostatika sehr eng begrenzt. Ihre Erfolgsaussichten werden erst dann ansteigen, wenn ihre Wirkung einmal tumorspezifisch ist. Solange die isolierte cytostatische Behandlung keine Fünf-Jahresheilungen nachweisen kann, sind die gezielte radiologische und chirurgische Therapie zeitlich vorzuziehen. Dies umso mehr deshalb, weil sie mit jedem Tag der Erkrankung in ihrem lokaltherapeutischen Effekt abgeschwächt werden, während hingegen die intravasal eingebrachten Cytostatika ihre generalisierte Wirksamkeit nicht verlieren.

BIOLOGISCHE GRENZEN DER STRAHLENTHERAPIE

Die biologischen Grenzen der Strahlentherapie sind mit Rücksicht auf das gesunde Gewebe oft so eng, dass keine tumoricide Dosis appliziert werden kann. Elektive Tumorvernichtung ist nur dann zu erwarten, wenn es gelingt, den Tumor strahlensensibler oder das Umgebungsgewebe strahlenresistenter zu machen.

Obgleich die Strahlentherapie, wie schon erwähnt, konventionell objektiv gesicherte Heilerfolge und Überlebensziffern nachweisen kann, ist bis heute eine endgültige sichere Deutung der strahlenbiologischen Wirkung noch gänz-

lich offen. Obwohl es spezifische Wirkung strahlender Energien auf Zellen schlechthin gibt, ist noch keine spezifisch krebshheilende Wirkung auf Tumorzellen gefunden worden. Die Strahlenwirkung ist bei verschiedenen Zell- und Gewebsformen verschieden. Es besteht deshalb darüber Klarheit, dass verschiedenen aufgebaute Tumoren auch verschieden auf eine Bestrahlung reagieren, und somit jeder Tumor seine bestimmte Strahlenqualität und Dosis verlangt.

Die Heilerfolge bei den verschiedenen heterologen Geschwülsten basieren auf der Tatsache, dass die schnell wachsenden und mitosenreichen, stoffwechselaktiven Tumorzellen sensibler reagieren als die gesunden Zellen. Stets wird die gesunde peritumoröse Umgebung bei einer Tumorbestrahlung mitgeschädigt, ein Umstand, der für die endgültige Ausheilung äusserst ungünstig ist. Es gibt sogar Beispiele, bei denen ein neuer Krebs durch die Bestrahlung induziert wird (2).

Der Erfolg der Bestrahlung hängt nicht allein von der Wirksamkeit der Röntgenstrahlen ab, sondern auch von der Reaktion der Krebs- und Körperzellen. Eine Strahlentherapie wäre undenkbar, wäre die Krebszelle nicht etwas strahlenempfindlicher als die gesunde Zelle. Da die Differenz der Dosen, die Tumorzellen schädigen bzw. die gesunden Gewebszellen zerstören, jedoch denkbar klein ist, besteht in der Strahlentherapie und ihrer Weiterentwicklung das zentrale Problem darin, die Strahlendosis am Krebsherd zu erhöhen, zugleich aber die Schädigung der Haut und der angrenzenden Gewebe zu verhindern oder weitgehend zu vermeiden. Da 96 Prozent aller zu bestrahlenden Tumoren unter der Haut liegen, begegnet uns die erste Schwierigkeit bei der Haut, die bei der konventionellen Strahlentherapie der grössten Strahleneinwirkung ausgesetzt ist. Zugleich setzt auch die ermittelte Toleranzgrenze der Haut der maximalen Bestrahlungsdosis eine Grenze, will man schwerste und inoperable Strahlenschäden vermeiden und nicht etwa iatrogene Strahlenkrebse in Kauf nehmen.

Der Radiologe hat durch Variationen der Technik, der angewendeten Strahlenart, der Applikationsform und der zeitlichen Unterteilung die Toleranzgrenze der Haut zu steigern vermocht, unter Inkaufnahme zum Teil erheblicher, meist reversibler Hautreaktionen.

Eine weitere Grenze der Strahlendosis ergibt sich aus der Reaktion des haematopoetischen Systems und des Gesamtorganismus, die bei jeder Tumorbestrahlung zu überwachen sind. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht nur die Haut an verschiedenen Stellen verschieden strahlensensibel ist, sondern dass auch die Organe in ihrer Empfindlichkeit verschieden sind.

Stärkste Sensibilität gegenüber strahlenden Energien zeigen Lymphgewebe, Knochenmark, Thymus, Keimdrüsen, dann Schleimhäute und Speicheldrüsen, ferner die Haut und ihre Anhangsgebilde, aber auch die parenchyma-

tösen Organe und vor allem die Stützgewebe sind empfindlich; nach neuerdings angezweifelte Vorstellungen sind die Ganglienzellen und die Nerven resistenter gegen ionisierende Strahlung. Diese Aufzählung lässt den Schluss zu, dass heterogene Tumoren in den genannten Organen strahlentherapeutisch gut zu beeinflussen sind. So soll z. B. der Morbus Hodgkin zu Beginn der Erkrankung durch Bestrahlung gut zu beeinflussen sein. Für die Strahlensensibilität der Tumoren gilt der Satz, dass die weniger ausgereiften, gering differenzierten und rasch wachsenden Tumoren strahlenempfindlicher sind, als die ausgereiften organoiden Geschwülste.

Die Methoden der Röntgentiefenbestrahlung haben die möglichst homogene Durchstrahlung grosser Geschwulstvolumina zum Ziel, aber gleichzeitig den grossen Nachteil der Mitbestrahlung und Schädigung des umliegenden Gewebes. Man hat daher versucht, durch technische Verbesserungen Abhilfe zu schaffen.

Es wurde der Zeitfaktor eingeführt, dessen Prinzip die zeitliche Verteilung der Strahlendosis ist. REGAUD (48) u. a. konnten zeigen, dass es nicht allein auf die Höhe der Strahlendosis ankommt, sondern die Unterteilung der Gesamtdosis in zahlreiche kleine Teildosen und die Verteilung dieser Teildosen auf längere Zeit gegenüber den einzeitigen Intensivbestrahlungen einerseits die Toleranz der Haut vergrössert, andererseits die biologische Wirkung auf die Krebszellen noch erhöht.

COUTARD (1932 u. 1934) entwickelte daraufhin seine protrahiert-fraktionierte Bestrahlung. Diese Methode erlaubt eine Erhöhung der Gesamtdosis ohne dauernde Hautschädigung.

Eine weitere Methode, die sich jedoch nur bei Krebsen kleiner Ausdehnung anwenden lässt, die von dem Bestrahlungsrohr noch unmittelbar erreicht werden können, ist durch die Nahbestrahlung nach CHAOUL entwickelt worden. Mit Hilfe hochspannungsgeschützter Röhren, möglichst kleinem Bestrahlungsfeld, und mit einer über viele Tage summierten kleinen Einzeldosis konnte CHAOUL bis zu 12000 r Gesamtdosis erzielen, und nach Einschalten von Erholungspausen sogar bis 20 000 r erreichen (2). Bei dieser Methode wurde das tiefer gelegene gesunde Gewebe besonders geschont.

Bei dem Bestreben die Haut zu schonen und gleichzeitig die Tiefendosis zu erhöhen, spielt die Bewegungsbestrahlung eine wichtige Rolle. Bei dieser technischen Variante der Strahlentherapie wird der Patient oder die Bestrahlungsapparatur fortlaufend bewegt, so dass der Herd ein Maximum an Strahlendosis und die Haut und herdferne durchstrahlte Volumina nur ein Minimum an Strahlenbelastung erfahren. Die Bewegungsbestrahlung wurde durch Kohler und Mitarbeiter in München entwickelt (34).

Eine weitere Methode, die besonders die Haut schont, hat sich mit der

Sieb- und Gitterbestrahlung durchgesetzt (20,38,39). In der Ausführung gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Das Gitter wird bei jeder Bestrahlung an die gleiche Stelle gelegt. Die Hautregeneration geht nach Beendigung der Bestrahlung von den geschützten Stellen aus.
2. Das Gitter wird bei jeder Bestrahlung an eine andere Stelle gerückt. Durch diese Methode wird die Zahl der Einzeldosen für den bestrahlten Hautbezirk verringert.

DIE SUPERVOLT THERAPIE

Auf eine Bestrahlungsform, die in unseren Versuchsreihen angewendet wurde, soll hier speziell eingegangen werden.

Unter Supervolttherapie (synonym Megavolttherapie) versteht man alle Strahlungen mit mehr als einer Millionen Volt Quantenenergie, gleichviel ob diese strahlende Energie ultraharten Röntgen- γ -, Elektronenstrahlen, Protonen oder Neutronen entstammt (2).

Die wichtigste Rolle spielen hier die sogenannten "Telegammageräte", die wegen des notwendigen Strahlenschutzes besonders gross konstruiert werden müssen. Heute wird die Telekobaltanlage wegen ihrer Wirtschaftlichkeit allen anderen vorgezogen. Der Name "Gammatron" dieses Gerätes leitet sich von den besonders durchdringenden γ -Strahlen ab.

Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Versuchen wurden die Bestrahlungen mit schnellen Elektronen durchgeführt, die vor allem das "Betatron" liefert.

Hinsichtlich der Brauchbarkeit der schnellen Elektronen für die Tumorbekämpfung ergab sich beim Ehrlich-Karzinom der Maus, wohl in erster Linie dank der günstigeren räumlichen Dosisverteilung (steiler Dosisabfall nach der Tiefe), dass das Bindegewebe nach der Bestrahlung eine bessere Regenerationsfähigkeit behielt (26).

Der Röntgennah- oder Weichstrahltherapie und der Radiumtherapie scheint die Behandlung mit schnellen Elektronen bei der Beseitigung von Hautkrebsen noch überlegen zu sein. Vielleicht wird man hier mehr und mehr auf eine Fraktionierung verzichten können. Mit einer einmaligen Dosis von 1500-2000 r haben BODE und Mitarbeiter auch grössere Haut- und Lippenkrebse primär symptomfrei bekommen (7).

Die bei Elektronenstrahlen eintretenden Hautreaktionen werden gegenüber gleichen Röntgendosen bei höherer Dosisleistung relativ starker, bei kleinen und mittleren Dosisleistungen gleichen sie denen der Röntgenstrahlen (29).

Nach der Darstellung von WIDERÖE (57) werden Elektronen durch magnetische Führungsfelder gesteuert, zu einer fortlaufenden Kreisbewegung mit sehr vielen Umläufen gebracht. Sie gewinnen bei jedem Umlauf Energie, um schliesslich bei millionenfachen Umläufen (fast Lichtgeschwindigkeit!) eine sehr grosse Energie zu erreichen. Nach Beendigung der Beschleunigung werden die hochenergetischen Elektronen entweder bei einer Antikathode abgebremst und erzeugen dabei eine ultraharte Röntgenstrahlung, oder sie werden aus der Vakuumröhre herausgebracht und treten als tiefentherapeutisch verwendbare β -Strahlen aus. Ein Betatron liefert also ultraharte Röntgenstrahlen und schnelle Elektronen, die beide wahlweise verwendet werden können.

RADIOAKTIVE ISOTOPEN

Eine weitere, speziell auf den Tumor wirkende Behandlung besteht in der Strahlentherapie mit Hilfe organspezifisch gespeicherter radioaktiver Isotope. Es gibt mehrere radioaktive Substanzen, die sich speziell in bestimmten Organen anreichern. So speichert zum Beispiel der Knochen Phosphor 32, Strontium 40, Yttrium 90 und Thorium 234. P 32 wird besonders dicht eingelagert in den verkalkenden Zonen des Knochens, also vor allem im Epiphysen- und Kallusbereich. Die Leber speichert Kobalt 60 und Gold 198, ferner Thorotrast; letzteres speichert sie zusammen mit dem ganzen Retikuloendothelialen System. Die Muskulatur speichert Caesium 137 und Barium 137, und vor allem speichert die Schilddrüse Jod 131 (2).

Es entspräche dem Behandlungsideal, wenn Krebsgeschwülste bestimmter Organe dasjenige radioaktive Isotop einlagerten, das auch ihre Muttersubstanz speichert. Doch ist dieser theoretische Fall bisher nur bei der Therapie der Struma maligna mit Radiojod verwirklicht. Aber auch hier spricht nicht jede Struma maligna an. Die Speicherung schwankt bei den verschiedenen Formen je nach dem Grade der Ausreifung. Bei hochdifferenzierten Formen bringt die Radiojodtherapie Erfolge. Alles in allem sind jedoch nur 10-15 Prozent der malignen Strumen, die auf Radiojod ansprechen, nämlich jene Strumaknoten, die auch hormonaktiv sind (2).

MÖGLICHKEITEN ZUR VERÄNDERUNG DER STRAHLENSENSIBILITÄT DER ZELLE

Es ist bekannt, dass die durch Strahlen hervorgerufenen morphologischen und funktionellen Veränderungen im Zellgeschehen letzten Endes ihre Ursache in biochemischen Alterationen haben. Hier liegt eine weitere Möglichkeit, eine Zelle in ihrer Strahlensensibilität zu verändern. Es gibt zwei deutbare Faktoren von Einfluss auf den Zellmechanismus und die Aktivität der Zelle. Es handelt sich einmal um Veränderungen in der Temperatur; erhöhte Temperatur zieht gesteigerten Stoffwechsel und damit eine verstärkte Strahlenempfindlichkeit nach sich. Zum anderen könnte eine veränderte Sauerstoffzufuhr die Strahlensensibilität beeinflussen; verminderte Sauerstoffzufuhr führt zur Verlangsamung der Oxydationsvorgänge in der Zelle. Als Folge wird der Stoffwechsel herabgesetzt, und die Zelle wird vermindert strahlenempfindlich (50).

LANGENDORFF (35) stellte in diesem Zusammenhang Untersuchungen an. Er konnte zeigen, dass bei 47°C bestrahlte Spulwürmer fünfmal strahlenempfindlicher sind als bei 20°C.

Auch Tiertumoren werden strahlenempfindlicher, wenn man sie vor der Röntgenbestrahlung mit Ultrakurzwellen durchflutet. Zweifellos spielt auch die durch Wärme erzeugte Hyperämie des bestrahlten Gewebes eine wesentliche Rolle bei der Zunahme der Strahlenempfindlichkeit. An der menschlichen Haut führen Temperaturen über 30°C während der Bestrahlung zu erheblich stärkeren Strahlenreaktionen (59).

BIRKNER, WACHSMANN u. a. (6) suchten die Kombination Strahlen- und Wärmebehandlung für die Karzinomtherapie nutzbar zu machen. Die Wärme soll vor allem die Teilungsgeschwindigkeit der Tumorzellen steigern. Natürlich wird auch die gesunde Umgebung des Tumors gleichsinnig beeinflusst, und es wäre für die praktische Krebsbehandlung nichts gewonnen, wenn nicht doch der Empfindlichkeitsunterschied zwischen Tumor und Krebsbett so erhöht werden könnte.

Weiterhin findet sich gesteigerte Strahlensensibilität bei erhöhter Blutfülle infolge entzündlicher oder ödematöser Veränderungen, ebenso bei Gichtkranken und Diabetikern und auch bei Gaben von Jod und Brom.

Für den Einfluss verminderter Sauerstoffzufuhr gibt LANGENDORFF (35) einen Versuch an:

Bei Spulwürmern fand man in sauerstofffreier Atmosphäre nur etwa ein Drittel ihrer sonstigen Strahlensensibilität. Cytologische Untersuchungen am Knochenmark bei Bestrahlung von Mäusen in Sauerstoffmangelatmosphäre zeigten ein ähnliches Ergebnis (12).

Das Wissen um die verminderte Strahlensensibilität anämisierter tumorbe-

deckender Weichteile wurde von den Radiologen ausgenutzt. Besonders eindrucksvoll ist das Ausbleiben der Epilation in einem durch Kompression anämisierten Hautbezirk. REISNER (49) schätzt die Herabsetzung der Hautempfindlichkeit durch Kompression auf 20 Prozent.

Auch eine Anämisierung der Haut mit Adrenalin wurde versucht, ohne dass dieses Verfahren Eingang in die Praxis gefunden hätte.

Umgekehrt lässt sich -wie schon gezeigt- die Strahlensensibilität durch Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks steigern. CHURCHILL-DAVIDSON und Mitarbeiter (11) haben kürzlich erfolgreiche Bestrahlungsversuche an acht Krebskranken (Brust- und Lungenkarzinom) in einer Druckkammer unternommen, in der Sauerstoff bei drei Atmosphären unter Beachtung einer Reihe wichtiger technischer und ärztlicher Vorkehrungen -da das Verfahren nicht ganz ungefährlich ist- während der Bestrahlung inhaliert wurde. Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen sei hier daran erinnert, dass es in Übereinstimmung mit einschlägigen Versuchen der strahlenbiologischen Grundlagenforschung tatsächlich gelungen ist, so bestrahlte Karzinomzellen stärker zu schädigen, wie histologisch einwandfrei nachzuweisen war im Vergleich zu solchen Tumorabschnitten, die mit der gleichen Dosis, aber unter den üblichen Bedingungen bestrahlt wurden.

Wie schon an vorhergehender Stelle erwähnt wurde, hat ein solches Verfahren für die praktische Karzinomtherapie nur dann Wert, wenn bewiesen wird, dass die damit erzielte Steigerung der Strahlensensibilität bevorzugt das bösartige Gewebe betrifft und nicht das gesunde im gleichen Masse. Das soll nach Untersuchungen von GRAY tatsächlich der Fall sein, muss aber erst noch an grösserem Erfahrungsgut gesichert werden.

TUMORAFFINITÄT EINZELNER STOFFE

Innerhalb der Krebsforschung entdeckte man sehr bald die Affinität bestimmter Farbstoffe zum neoplastischen Gewebe. Schon 1911 berichteten A. und M. WASSERMANN und KEYSER über tumoraffine Farbstoffe (56). Anfangs glaubte man mit diesen Farbstoffen eine spezifische Krebstherapie gefunden zu haben. Man dachte an eine cytostatische Wirksamkeit der Farbstoffe und hoffte mit hohen Dosen das Tumorstadium hemmen zu können. Vorwiegend in Tierversuchen wurde dies z.B. mit Isaminblau sowie einigen Acridinfarbstoffen erprobt. LEWIS und GOLAND (36) stellten fest, dass vor allem Atebrin und Trypaflavin auf das Tumorstadium bei Mäusen einen deutlich hemmenden Einfluss haben. Die Zahl der Mitosen wurde vermindert, doch war der Effekt

zu gering, um einen Behandlungsversuch bei menschlichen Neoplasmen zu rechtfertigen.

MOORE (43) stellte fest, dass sich Natriumfluoreszein in bösartigen Geschwülsten anlagert. Er sah eine diagnostische Möglichkeit darin, durch Beleuchtung mit einer UV-Lampe das maligne Neoplasma vom gesunden Gewebe unterscheiden zu können.

C. BRILMAYER und Mitarbeiter (10) stellten bei Tier- und Menschenversuchen fest, dass Fluoreszein, Atebrin und Eosin im Tumorgewebe gespeichert werden.

OESER und BILLON (46) eröffneten weitere Wege der Diagnostik durch Etikettierung der tumoraffinen Farbstoffe mit radiologischen Isotopen. Ein solches Präparat ist z. B. das von amerikanischer Seite angegebene Dijodfluoreszein (24), nach dessen Injektion der Tumorsitz an Hand der erhöhten Impulsrate mit geeigneten Nachweisinstrumenten nachgemessen werden kann.

Auch ist eine Ausnützung der selektiven Stoffspeicherung dadurch möglich, dass an die fluoreszierenden Farbstoffe Kontrastmittel gebunden werden, die bei der Röntgenuntersuchung auf dem Wege des positiven Kontrastes den Tumor zur Darstellung bringen (3).

1957 berichtet der Amerikaner D. R. RALL (47) über weitere Fluoreszenzerscheinungen bei malignen Tumoren. Nach Gaben eines Tetracyclins stellte er bei Mäuseimpftumoren im neoplastischen Gewebe eine Fluoreszenz fest. Er führte dies Geschehen auf die Anreicherung des Tetracyclins im Tumorgewebe zurück, das unter der Bestrahlung mit einer UV-Lampe hellgelb fluoreszierte. Diese Entdeckung wurde weiterverfolgt und im Sinne einer neuen Tumordiagnostik weiterentwickelt.

Die Frage, warum sich die einzelnen genannten Stoffe im Tumorgewebe anreichern, konnte bis jetzt nicht einheitlich beantwortet werden. Th. BECKER und Fr. W. STORCK (3) stellten in einer Arbeit einzelne Theorien zusammen:

Es wird die Ansicht vertreten, dass jede Veränderung des Organgewebes und zwar gleichgültig, ob entzündlich, degenerativ oder neoplastisch auch eine veränderte Ablagerung von Farbstoffen gegenüber dem biologisch gesunden Gewebe zur Folge hat.

Andere Autoren betrachten die verstärkte Ablagerung bestimmter Farbstoffe im Tumorgewebe als Folge einer pathologisch veränderten Permeabilität der Blutgefäße im Neoplasma. Diese Vermutung wurde von verschiedener Seite aufgestellt und durch Untersuchungen bestätigt. Eine weitere Theorie geht von dem Gedanken aus, dass die Anreicherung von Farbstoffen im Tumor abhängig ist von dem Teilungsstadium der Zelle, d. h. von ihrem Gehalt an Pentosenucleotiden im Zytoplasma. Die Chromosomen der Metaphase sind besonders reich an Nucleinsäuren und lassen sich deshalb gut mit basischen Farbstoffen darstel-

len. Weiterhin konnten salzartige Verbindungen zwischen Nukleotiden und Acridinen nachgewiesen werden, die für den Speicherungseffekt verantwortlich sein sollen. In ähnlichem Sinn werden die basischen Seitenketten des Atebrins von anderen Autoren als wirksamer Faktor für die Speicherung genannt. Auch besteht eine Theorie, dass die enzymatischen Prozesse bei der Umwandlung der Tumorzellen für die Selektionsfärbung von Bedeutung sind. Es wird eine lockere Anlagerung des Farbstoffes an die Tumorzellen vermutet.

Auch die selektive Speicherung des Tetracyclins im Tumorgewebe ist noch nicht geklärt. Das Medikament scheint sich mit Mitochondrien lebender Zellen zu verbinden, dessen einer Bestandteil ein Peptid ist (13, 41). Besonders gut scheint sich das Tetracyclin im schnellwachsenden Tumor abzulagern, denn hier kann man die Fluoreszenz am besten beobachten (42).

Mikroskopische Bilder, die man an Ausstrichen und Tumorschnitten nach Tetracyclinvorbehandlung gewann, haben gezeigt, dass das fluoreszierende Material nicht an den Tumorzellen selber liegt, sondern sich vielmehr in den Histiocyten und anderen Zellelementen des Tumorstromas anreichert (55). UTTERMARK (54) konnte dies an einem Fall bestätigt sehen: Das Expektationssekret eines Karzinompatienten mit Lungenmetastasen, der mit dem Tetracyclin "Ledermycin" vorbehandelt war, zeigte eine deutliche Fluoreszenz unter der UV-Lampe. Jedoch konnte in der nachfolgenden pathologisch-histologischen Untersuchung keine Malignomzellen nachgewiesen werden.

Es sollte -wie HEISS (22) annimmt- daran gedacht werden, dass bei erhöhter Gefäßpermeabilität im Tumorbereich das Tetracyclin in das Interstitium ausgeschieden wird und somit schlechter Abtransport erfolgt.

GESCHICHTLICHES ZUM ANTIBIOTIKUM TETRACYCLIN (21)

Als erstes Antibiotikum der Tetracyclinreihe wurde das Aureomycin im Jahre 1948 entdeckt. Seine Synthese erfolgte durch eine neue Spezies der Actinomyceten, die von DUGGAR beschrieben und "Streptomyces aureofaciens" genannt wurde. Dieses Antibiotikum trat als das "Aureomycin" seinen Siegeszug um die Welt an. Zwei Jahre darauf wurde als zweites Antibiotikum der Tetracyclinreihe das "Terramycin" (*Streptomyces rimosus*) entdeckt. Beide Antibiotika besitzen ähnliche Strukturformeln mit einem gemeinsamen Kernstück, wie bereits 1952 gezeigt wurde.

1953 wurde die Kernsubstanz beider Antibiotika -das Tetracyclin- durch

Hydrierung von Queromycin mit Palladium als Katalysator hergestellt.

Aufgrund der weitgehend ähnlichen Strukturformel wurde für diese Antibiotikareihe die Bezeichnung "Tetracycline" als gemeinsamer Gruppenname festgelegt.

Die Gruppe der Tetracycline wurde 1957 von McCORMICK und Mitarbeitern (40) durch zwei neue Substanzen, gewonnen aus den Kulturen eines Mutationsstammes von "Streptomyces aureofaciens", ergänzt. Eine dieser neuen Substanzen, das 7-Chlor-6-demethylchlortetracyclin, erhielt die Bezeichnung Demethylchlortetracyclin (DMCT) und kam als "Declomycin" in den USA und als "Ledermycin" in Deutschland in den Handel.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANTIBIOTISCHE WIRKUNG VON LEDERMYCIN

Trotz der Vielzahl der bereits gefundenen Antibiotika strebt die Forschung eine Entwicklung an, die sich

1. auf die Erhöhung der antibakteriellen Aktivität und Stabilität,
2. auf Verminderung der Toxizität,
3. auf Erniedrigung der Dosis,
4. auf Langzeitwirkung bezieht.

Nach Darstellung der neuen Substanz haben sich Kliniker und Forscher die Frage vorgelegt, ob die neuen Tetracycline die aufgeführten Forderungen für ein optimal wirksames Antibiotikum erfüllen.

Neben zahlreichen amerikanischen Autoren, unter denen besonders FINN-
LAND und Mitarbeiter (17) nach eigenen experimentellen Versuchen die Vor-
züge des DMCT herausstellten, nahmen M. SCHOOG (51), H. KNOTHE (31),
G. LINZENMEIER (37) und O. FENNER (15) zum Demethylchlortetracyclin Stel-
lung. Die übereinstimmenden Ergebnisse fasst HARNISCH (21) in einer Arbeit
zusammen und bestätigt sie durch eigene Versuche:

Das DMCT hat gegenüber den anderen Tetracyclinen grössere antibiotische Ak-
tivität gegenüber Staphylokokken, anderen grampositiven Bakterien, Enterokok-
ken, ferner E.coli und Proteuskeimen.

1. Es besteht zweifellos eine grössere Stabilität sowie Widerstandskraft im sau-
ren und alkalischen Milieu.
2. Es lassen sich mit der üblichen Dosierung höhere und anhaltende Blutspiegel
erzielen als mit den anderen Tetracyclinen.

3. Die antibakterielle Aktivität übertrifft vor allem im grampositiven Bereich.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei der Anwendung des DMCT werden von HARNISCH folgendermassen wiedergegeben:

1. Schonung des Magendarmtraktes (mehr quantitative Resorption und geringere Ausscheidung im Fäzes).
2. Niedere Dosierung, nämlich 300 bis 600 mg täglich gegenüber 1000 mg bei den anderen Tetracyclinen.
3. Längere Intervalle - statt der Medikation alle sechs Stunden jetzt nur noch alle zwölf Stunden, dadurch Erhaltung der Nachtruhe und bessere ambulante Medikation.

Wie vor allem durch FINNLAND und Mitarbeiter (23) festgestellt, kommt durch die grosse Stabilität in Verbindung mit einer längeren Abbaurate im Organismus und einer relativ niedrigen Nierenclearance eine Langzeitwirkung zustande, die es erlaubt, vergleichbar mit der Entwicklung der Sulfonamidforschung, das Ledermycin als erstes Langzeittetracyclin zu bezeichnen.

LEDERMYCIN IN DER TUMORDIAGNOSTIK

Wie schon oben erwähnt, entdeckte RALL (47) 1957 die selektive Speicherung von Ledermycin in neoplastischen Geweben. Diese Anreicherung und die hellgelbe Fluoreszenz des DMCT unter der UV-Lampe brachten GROSSMAN (19) auf den Gedanken, dass ein Ledermycin angereicherter Magenkrebs fluoreszierende Zellen abstossen müsse. Für den Nachweis eines bestehenden Magenkarzinoms untersucht er das Sediment des Magenspülwassers unter einem UV-Licht nach fluoreszierenden Zellen. Entsprechend berichteten KLINGER und KATZ (33) auf dem Panamerikanischen Kongress 1960 über die Fluoreszenz des Spülsedimentes bei Magenkarzinom-Patienten, die mit Ledermycin vorbehandelt waren. Bei gesunden Patienten hingegen konnte im Spülsediment keine Fluoreszenz festgestellt werden. KANTOR und BERK (5) konnten dieses Ergebnis bestätigen.

Versuchsanordnung: Das DMCT wird oral appliziert und zwar in einer Gesamtmenge von 3,0 g, verteilt auf viermal täglich 150 mg für die Dauer von fünf Tagen. Nach weiteren 24 Stunden wird der Magen des Patienten gespült. Der pH-Wert der Spülflüssigkeit wird durch Zugabe von fünf prozentiger Natriumcarbonatlösung auf pH 7 eingestellt. Durch Zentrifugieren wird das Sediment gewonnen und auf Filtrierpapier getrocknet. Bei positivem Befund ist eine deut-

liche goldgelbe Fluoreszenz im UV-Licht bei einem Wellenbereich von 3600-3700 Å zu sehen. Es ist für die Gültigkeit der Diagnose von Wichtigkeit, die Probe erst dann durchzuführen, wenn das Ledermycin aus den gesunden Geweben abtransportiert ist, und nurmehr eine selektive Speicherung am Tumor besteht. RALL (47), VASSAR (55), KLINGER (32), KATZ (32) und KANTOR (27) haben ermittelt, dass dies mit Ausnahme von Zähnen und Knochen innerhalb von 24 Stunden der Fall ist.

Der Amerikaner RALL (47) konnte als erster Aussagen über die Fluoreszenz von soliden Tumoren an Mäusen machen, die mit einem Tetracyclinpräparat fünf Tage vorbehandelt waren.

UTTERMARKs Arbeit aus der Münchener Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten basiert auf Versuchen mit Ledermycin und Reverin:

Von 13 untersuchten Fällen bei Geschwülsten der Schleimhaut waren 11 histologisch gesicherte Karzinome. Elf der untersuchten Fälle zeigten nach Ledermacinvorbehandlung eine deutliche Fluoreszenz. Wichtig erscheint es zu erwähnen, dass erst 30 Stunden nach der letzten Ledermycingabe sämtliche Fluoreszenzerscheinungen im gesunden Gewebe, mit Ausnahme von Zähnen und Knochen abgeklungen sind, bedingt durch das Abfluten des Ledermycin aus Haut und Schleimhaut.

Bei den von UTTERMARK getesteten klinisch und histologisch gesicherten 25 Tumoren lag die Treffsicherheit des Ledermycintestes bei 84 Prozent. Die Ergebnisse wurden bei Rattenversuchen in 24 Fällen nachgeprüft. Als Testtumor wurde das Yoshida-Sarkom genommen. Nach intravenöser Applikation und nach Fütterung mit der Magensonde konnte nach Abfluten der übrigen Fluoreszenz innerhalb der 30 Stundengrenze in 94 Prozent ein positives Ergebnis festgestellt werden.

PHOTOSENSIBILISIERUNG DURCH DMCT (LEDERMYCIN)

Gemessen an der Häufigkeit ihrer Verwendung haben die Tetracycline Chlortetracyclin (Aureomycin), Oxytetracyclin (Terramycin) und das Tetracyclin selbst (Acromycin, Tetracyn) bisher offenbar selten zu unerwünschten Hautreaktionen geführt. Insbesondere kamen Eruptionen, die einen wesentlichen Einfluss des Lichtes erkennen lassen, wie sie z.B. vom Chlorpromacin oder anderen Sulfonamiden durchaus bekannt sind, praktisch nicht vor. Erst

mit der Einführung des Deimthylehlortetracyclins (Declomycin, Ledermycin) erschienen mehrere Arbeiten, die über unerwünschte Hautreaktionen nach Anwendung dieses Tetracyclins berichten. Es wurden -weniger bei stationär, sondern überwiegend bei ambulant behandelten Patienten- bei Anwendung von täglich 300 bis 600 mg Ledermycin Hautreaktionen beobachtet, die in eindeutigen Zusammenhang mit einer Lichtexposition standen (25).

M.S.FALK (14) beobachtete bei 27 ambulanten Patienten vier Fälle von Photosensibilisierung bei Gaben von Ledermycin. Die Dosierung variierte von 150 bis 900 mg täglich bei einer Dosierungsdauer von 3 bis 12 Tagen. Die Reaktion der festgestellten vier Fälle von Photosensibilisierung trat als Erythem und Ödem der freien, für die Sonnenbestrahlung zugänglichen Hautbezirke wie Gesicht, Nacken und Handrücken auf. Ein Fall wurde von Fieber begleitet. Da die betroffenen Patienten verschiedenen Geschlechtes und verschiedener Altersstufen entstammten, kann geschlossen werden, dass die beobachtete Reaktion nicht alters- und geschlechtsgebunden ist.

W.E.MORRIS (44) beschreibt einen Fall von Photosensibilisierung bei einer 30 Jahre alten Patientin nach einer Medikation von 150 mg Ledermycin viermal täglich über vier Tage. Am fünften Tag nach Beginn der Ledermycin-Behandlung kam es zu einer Hautreaktion nach Sonneneinwirkung auf die Haut. MORRIS beschreibt in seinem Fall die Symptome eines heftigen Sonnenbrandes, von Fieber und einer Eosinophilie begleitet.

SHAPIRO und PHILLIPS (52) stellten bei 4704 mit Ledermycin behandelten Patienten eine Photosensibilisierung bei 50 Patienten mit dem schon beschriebenen Erscheinungsbild fest. Das entspricht 1,1 Prozent der behandelten Fälle.

ZÖLLNER und PARISIUS (60) beobachteten an ihren mit Ledermycin behandelten Patienten ebenfalls photodynamische Reaktionen, deren Häufigkeit sie auf 15 Prozent berechneten. Nach ihren Erfahrungen liegt die zur Photosensibilisierung notwendige Dauer der Therapie bei einer Dosierung von zweimal 300 mg Ledermycin täglich zwischen fünf und 30 Tagen.

Auch FINNLAND (17) beobachtete diese beschriebene Photosensibilität. Es handelt sich hierbei nach seiner Überzeugung nicht um eine einfache Überempfindlichkeit, sondern um eine echte phototoxische Reaktion. Die wirksamen Strahlen liegen in dem Bereich von 2700 bis 3200 Å.

Die Frage nach der Ursache der Photosensibilisierung nach Ledermycingaben beantworten PARISIUS und ZÖLLNER (60) damit, dass durch die Medikation die Schwelle der Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenbestrahlung herabgesetzt wird. Die Autoren zitieren ADAM, der zu dem gleichen Ergebnis kommt. Er stellt eine Anreicherung des Ledermycin in der Haut fest.

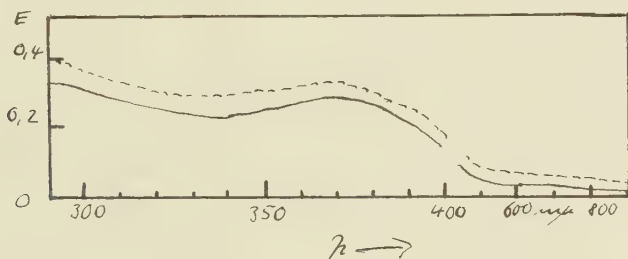
IPPEN (25) erklärt die Hautreaktion auf andere Weise. Er vergleicht die

Strukturformeln der beschriebenen Tetracycline (Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Demethylchlortetracyclin) und findet die Unterschiede in der Struktur so gering, dass hieraus ein so wesentlicher Unterschied in der Wirkung der Substanzen auf die Haut nicht zu erklären ist. IPPEN untersucht daraufhin die Tetracycline auf ihr Verhalten in vitro bei Belichten, da hierbei die wesentlichen Unterschiede zwischen den vier Vertretern der gleichen Körperklasse deutlich werden.

Zum Abschluss stärkerer Unterschiede in der Lichtabsorption, die für sich bereits wesentliche Unterschiede in der Lichtreaktion der Haut bedingen können, wurden zunächst die Spektren der vier Substanzen verglichen. Es bestehen in der Lage der Absorptionsmaxima keine wesentlichen Unterschiede.

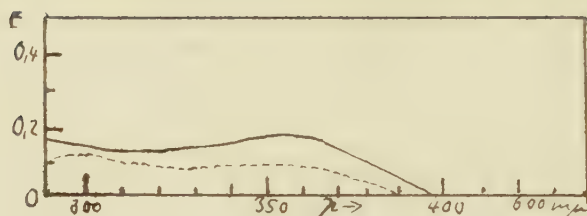
Das Verhalten der vier Stoffe beim Belichten prüft der Autor unter folgenden Bedingungen:

Die vier Substanzen werden mit einem Phosphatpuffer von pH 5,6 im Verhältnis 1 : 100 000 verdünnt. Mit einer Osram-Ultra-Vitaluxbirne werden sie insgesamt 128 min. lang bestrahlt mit einem Abstand von 20 cm. In verschiedenen Zeitabständen wird die Extinktion bei 326, 340 und 500 nm gemessen und nach Abschluss der Belichtung das Spektrum in dem hier interessierenden Bereich zwischen 290 und 900 nm erneut ausgemessen:



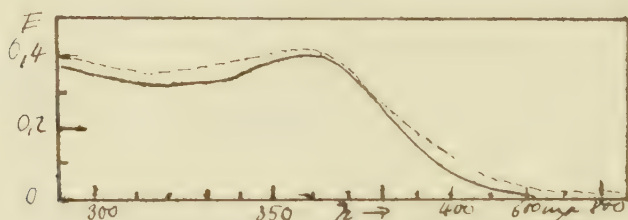
Chlortetracyclin vor (—) und nach (---) 128 min Belichtung bei pH 5,6
(1 : 100 000, 1 cm)

1. Chlortetracyclin. Im Verlauf der Bestrahlung kommt es zu einer geringfügigen Verstärkung der Absorption in allen gemessenen Punkten. Der Anstieg bei 326, 340 und 500 nm ist annähernd linear. Eine nennenswerte Verschiebung des Absorptionsmaximums tritt nicht ein.



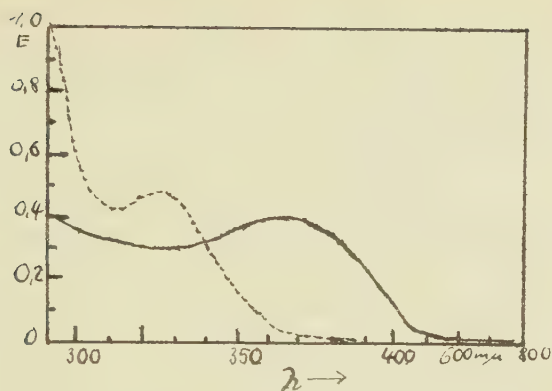
Oxytetracyclin vor (—) und nach (---) 128 min. Belichtung bei pH 5,6
(1 : 100 000, 1 cm)

2. Oxytetracyclin. Im Gegensatz zur vorgenannten Verbindung führt hier die Belichtung zu einer Abflachung der Absorptionskurve ohne wesentliche Verschiebung des Maximums. Der Verlauf des Extinktionsabfalles bei den laufend verfolgten Wellenlängen ist annähernd linear. Das Präparat bleicht unter den Versuchsbedingungen also etwas aus.



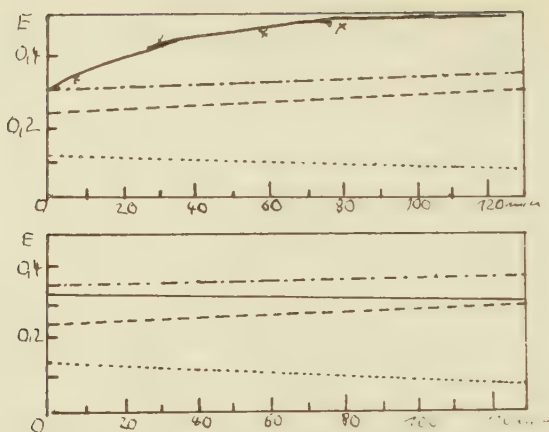
Tetracyclin vor (—) und nach (---) 128 min Belichtung bei pH 5,6
(1 : 100 000, 1 cm)

3. Tetracyclin. Diese Substanz zeigt ein ähnliches Verhalten wie das Chlor-tetracyclin, allerdings ist der Absorptionsanstieg besonders im Maximum geringer. Die Verlaufskurven sind wiederum linear.



Demethylchlortetracyclin vor (—) und nach (---) 128 min Belichtung bei pH 5,6 (1 : 100 000, 1 cm)

4. Demethylchlortetracyclin. Wie sich aus dem vor und nach der Belichtung aufgenommenen Absorptionsspektrum ergibt, unterschied sich das Demethylchlortetracyclin in seinem Verhalten beim Belichten grundsätzlich von den anderen drei Substanzen. Die Belichtung führt also zu einem vollständigen Verschwinden des ursprünglichen bei 366-367 nm liegenden Maximums. Stattdessen war nach dem Belichten ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum bei 324 nm und ein starker Anstieg der Extinktion im Kurzwelligen erkennbar. In Hinblick auf ihre gelbe Farbe war die Substanz also "ausgeblichen", wobei ein Spaltprodukt mit einem Maximum im kürzerwelligen Licht entstand. Der zeitliche Ablauf dieses Vorganges wird durch den Verlauf der Extinktion bei 326 und 340 nm angedeutet. (Bei 500 nm lag weder vorher noch nachher eine nennenswerte Extinktion vor.)



Änderung der Extinktion bei 326 und 340 nm beim Belichten von Tetracyclin (---), Chlortetracyclin (---), Oxytetracyclin (···) und Demethylchlortetracyclin (—)

Das Belichten des Demethylchlortetracyclin führt also nach den Untersuchungsergebnissen von IPPEN offenbar zu einer tiefgreifenden Umwandlung, die in dem vollständigen Verschwinden des ursprünglichen Maximums (366-367 nm), dem Auftreten eines neuen (324 nm) und einem starken Extinktionsanstieg im kurzwelligen Ultraviolett zum Ausdruck kommt.

Die bei den Untersuchungen über das Ledermycin erwähnten unliebsamen Nebenerscheinungen lagen prozentual sehr niedrig und wurden bei SHAPIRO und PHILLIPS (52) mit 1,1 Prozent und bei PARISIUS und ZÖLLNER (60) maximal mit 15 Prozent angegeben. Doch alle Untersuchungen müssen sich auf die ambulanten Fälle beschränken. Die stationären Patienten scheiden aus, offenbar deshalb, weil sie keinerlei Lichtexposition ausgesetzt waren. Alle beobachteten Fälle resultieren aus den Patienten, die ihren "Sonnenbrand" dem behandelnden Arzt vorstellten.

Wir halten es für wahrscheinlich, dass der Prozentsatz der Patienten mit Hauteruptionen nach Ledermycinmedikation wesentlich höher läge, wenn alle Behandelten der intensiven Sonnenbestrahlung ausgesetzt worden wären, nach der genannten Mindestmedikationszeit von fünf Tagen.

DAS YOSHIDA-SARKOM UND SEINE STRAHLENEMPFINDLICHKEIT (1)

Im Zuge vergleichender Untersuchungen zur Strahlensensibilität verschiedener experimenteller Malignome der Ratte zeigte sich, dass in dem Yoshida-Sarkom eine Geschwulstform vorliegt, die besonders geeignet erscheint allgemeine Hinweise zu dieser Thematik zu geben.

Ursprünglich war der Tumor, den YOSHIDA 1943 entdeckte, ein retikuläres, überwiegend rundzelliges Sarkom des Hodens. Im Laufe vieler Transplantationen wandelte sich sein strukturelles Erscheinungsbild so, dass zum Teil schon vom "Yoshida-Karzinom" gesprochen wird.

Die Autoren kennen zwei Wachstumsformen, die in der augenblicklichen strukturellen Form des Tumors vorherrschend sind. Einmal handelt es sich um ein festes teppichartiges Zellgefüge, welches durchaus an ein Karzinom denken lässt, zum anderen und überwiegenden Teil besitzt die Geschwulstform einen lockeren retikulären Aufbau, der für das Sarkom typisch ist. Die Verfasser gehen mit den meisten Autoren einig, indem sie bei der ursprünglichen Bezeichnung Yoshida-Sarkom bleiben.

Die Verfasser stellen in ihren Ergebnissen unter ihren Versuchsbedingungen fest, dass das Yoshida-Sarkom strahlensensibel ist und zwar besteht dabei eine proportionale Beziehung zur Strahlendosis. Als vergleichende Dosen wurden Einzeitbestrahlungen von 1 000 R OD, 3 000 R OD und 8 000 R OD genommen. Die Bestrahlungsquelle war ein Chaoul'sches Nahbestrahlungsgerät mit 69 KV, 5 mA und einem FHA von 5 cm. Die Bestrahlung wurde begonnen, nachdem der an die Extremität implantierte Tumor etwa die Grösse einer Kirsche erreicht hatte. Gleichgrosse Tumoren wurden bei den Versuchen in Beziehung zueinander gesetzt.

Das Vorkommen typischer Mitosen oder ihr Fehlen im Gewebsbild des Yoshida-Sarkoms stellt ein geeignetes Kriterium für die Beurteilung der Strahlensensibilität der Geschwulst dar. Eine therapeutisch unbeeinflusste Neubildung zeigt stets Zellteilungen als Ausdruck ihrer vorhandenen Progredienz. Dieses Zeichen der Vitalität des Malignoms erfährt in den meisten Fällen schon bei 1 000 R OD eine Dämpfung oder wird ganz aufgehoben. Bei einer Bestrahlung von 8 000 R OD finden sich keine Mitosen mehr und lediglich in zwei Fällen der mit 3 000 R OD bestrahlten Tiere können die Autoren noch atypische Zellteilungen mit Riesenzellbildungen und unterschiedlichen Kernzahlen feststellen.

Die Entwicklung des jungen Gefässbindegewebes gilt als Ausdruck der Regeneration nach dem Bestrahlungsinsult des Tumors. Der Yoshida-Tumor besitzt nach den Ergebnissen der Autoren eine wesentlich höhere Strahlensensibilität als das umliegende Gefässbindegewebe.

Die Höchstdosis von 8 000 R OD reicht für die Zerstörung des Sarkoms völlig aus, ohne entscheidende Schädigung der örtlichen Reaktionsfähigkeit.

Die bei unseren Versuchsreihen angewandte Strahlendosis wurde mit 3 000 R unterschwellig gewählt, um den eventuellen Unterschied zwischen den mit Ledermycin vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren an dem graduellen Tumorrückgang feststellen zu können.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die nachgewiesene Anreicherung von Ledermycin im neoplastischen Gewebe und die beschriebene Photosensibilisierung nach Ledermycinmedikation liessen hoffen, dass es parallel zu der Photosensibilisierung auch eine Sensibilisierung durch andere strahlende Energien gibt. Eine derartige Sensibilisierung würde bedeuten, dass ein maligner Tumor, der mit Ledermycin angereichert ist, auf eine entsprechende therapeutische Bestrahlung stärker als unter normalen Bedingungen ansprechen würde.

Die Möglichkeit, die Sensibilitätsdifferenz zwischen Tumor und dem für die Ausheilung so notwendigen Peritumorgewebe zu erhöhen, war verlockend. In Hinblick auf die strahlentherapeutischen Konsequenzen wurde daher eine entsprechende experimentelle Untersuchung durchgeführt, die Inhalt der vorgelagerten Dissertation ist.

VERSUCHSANORDNUNG

In zwei Versuchsreihen mit insgesamt 80 Sprague Dawley Ratten aus der Kolonie Wiga (München) mit einem Durchschnittsgewicht von 120 Gramm, wurden alle Ratten mit dem Yoshida-Sarkom^{†)} subcutan beimpft. Die Hälfte der

†) Für die Überlassung der Impftumoren habe ich Herrn Prof. Dr. Wrba vom Pathol. Inst. der Univ. München (Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler) zu danken.

Versuchstiere (Gruppe A) wurde nach positivem Überimpfungsergebnis fünf Tage mit Ledermycin vorbehandelt. Die andere Hälfte (Gruppe B) wurde nicht vorbehandelt. Im Anschluss an die fünf Tage wurden beide Gruppen unter gleichen Bedingungen der Tumorbestrahlung mit schnellen Elektronen zugeführt. Die Speicherung des Ledermycin wurde mit einer UV-Lampe kontrolliert.

Als Bewertungsmaßstab diente:

1. Der klinische Tumorrückgang
2. Die histologische Kontrolle der Tumorregion nach Tötung der Tiere.

Systematik der Versuche

Die erste grob orientierende Versuchsreihe diente zur Testung der Versuchstechnik und der Erfolgsaussichten. Sie wurde mit 30 Ratten ausgeführt. Die Überimpfung des Yoshida-Sarkoms erfolgte bei acht Ratten durch Implantation eines soliden Tumorstückchens und bei den restlichen 22 Ratten durch subcutane Injektion einer Suspension vom Ascitestumor.

Die soliden, kleingeschnittenen Tumorstückchen, Grösse etwa 0,3 : 0,3 cm wurden am Hinterschenkel der Ratten in eine präparierte subcutane Tasche eingebracht. Die Wunde wurde mit einer Klammer verschlossen.

Für diese Übertragung wurden die Ratten durch eine Äthernarkose in das Toleranzstadium gebracht. Als Narkoseapparatur diente uns ein Standgefäss, auf dessen Boden ein mit Äther getränkter Wattebausch lag. Die Ratte wurde in dieses Gefäss gegeben, und nach anfänglich sehr heftiger Exzitation wurde bald das Toleranzstadium erreicht. Das Toleranzstadium ist bei dieser Methode sehr kurz, nach längerem Verbleiben im Narkosegefäss tritt bei der Ratte sehr bald der Atemstillstand ein. Auf diese Weise verloren wir innerhalb unserer Versuche insgesamt neun Ratten, vier aus der ersten und fünf aus der zweiten Testreihe.

Den 22 Ratten wurde der Ascitestumor subcutan in die Schenkel injiziert, jeder Ratte 0,1 ccm. Der Ascites wurde von einer frisch getöteten Tumor-Ratte gewonnen.

19 Tage nach der Überpflanzung der soliden Tumorstückchen und 15 Tage nach der Überimpfung der Ascitessuspension waren die Tumoren etwa kirschgross, doch bestanden zwischen den grössten und kleinsten angewachsenen Tumoren deutliche Unterschiede im Umfang und Durchmesser. Die mit solidem Gewebe überpflanzten Tumoren waren alle angegangen und ausnahmslos ulceriert. Die mit dem Ascitestumor erzeugten Geschwülste waren von einer geschlossenen Hautdecke bedeckt. Hier gab es zwei negative Ergebnisse.

Im Gegensatz zur ersten Reihe nahmen wir bei der zweiten Reihe nur As-

cites zum Überimpfen, und zwar verdünnten wir den Ascitestumor im Verhältnis 1 : 3 mit physiologischer Kochsalzlösung. Die Applikationsmenge wurde auf 0,2 ccm pro Ratte erhöht. Nach zehn Tagen waren alle Ergebnisse positiv. Die Tumoren zeigten mit geringer Abweichung die gleiche Grösse, einer kleinen Kirsche vergleichbar.

Bei der ersten Versuchsreihe wurde der Durchmesser der Tumoren als vergleichender Massstab des klinischen Tumorrückganges gewählt. Bei der zweiten Reihe wurden die Tumorumfänge verglichen.

Bei der Weiterführung der Versuche wurde bei beiden Reihen in der gleichen Weise verfahren.

Ledermycinverabreichung

Für die Ledermycinapplikation ergaben sich mehrere Möglichkeiten, von denen wir die für unsere Zwecke geeignetste auswählten.

Das intraperitoneale Einbringen von Ledermycin wurde von SCHLEGEL bei Mäusen mit negativem Ergebnis versucht. Die Zuführung des Medikamentes mit dem Futter lässt keine genaue Dosierung zu, da die Möglichkeit besteht, dass einige Ratten zu wenig oder gar nichts aufnehmen. Bei der intravenösen Verabreichung in die Schwanzvene besteht der Nachteil in der Schwierigkeit der Lagekontrolle der Kanüle, da bei der Aspiration kein Blut in den Spritzenzylinder einfließt. Die Gefahr dieser Methode besteht in der paravenösen Injektion, die nur Geübte vermeiden können. Es blieb noch die Applikation mit der Magensonde, die wir für unsere Versuche als geeignet empfanden.

An eine zweier Rekordspritze mit einem Nadelaufsatz Grösse 1 wurde ein passender Plastikschlauch befestigt, den wir etwa drei Zentimeter in den Schlund der Ratte vorschoben. Die Dosierung war auf 4,5 mg Ledermycin pro Ratte festgesetzt, über fünf Tage verteilt.

Ein Kapselinhalt Ledermycin zu 150 mg wurde in 10 ccm physiologische Kochsalzlösung aufgelöst und jeder Ratte der Gruppe A zugeführt. Nach der fünftägigen Vorbehandlung wurde die Anreicherung des Ledermycin im Tumor mit einer UV-Lampe kontrolliert. Unter UV-Bestrahlung fluoreszierte das Ledermycin hellgelb. Die Kontrollen waren alle positiv. Im Anschluss führten wir beide Gruppen (A und B) unter gleichen Bedingungen der Bestrahlung zu.

Bestrahlung

Bestrahlungsquelle: Nach eingehenden Überlegungen wurde eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen gewählt. Es konnte so eine ausreichende Tiefendosis auch bei einem Tumor mit grösserem Durchmesser erreicht werden, ohne dass der übrige Tierkörper durch Mitbestrahlung geschädigt wurde. Auch war die tumornahe Region bei steilem Dosisabfall zum Rand des Bestrahlungsfeldes hin nicht stärker exponiert.

Verwendet wurde das 18-MeV-Betatron der Fa. Siemens und Reiniger, mit folgenden Bestrahlungsdaten:

Tubus: 4 cm im Durchmesser

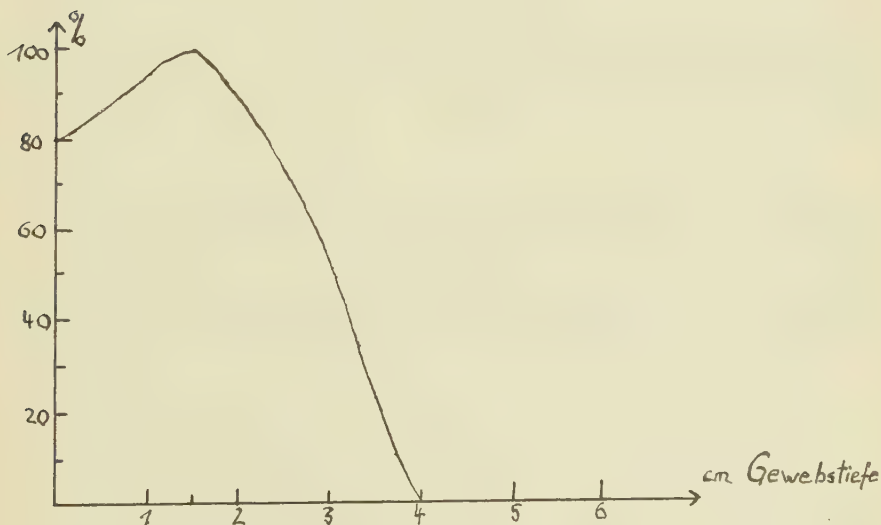
Energie: 9 MeV

Filter: 1

Vorlage: 5 mm Plexiglas

FHA: 50 cm

Als Strahlenart wurden schnelle Elektronen gewählt. Die Gesamtdosis war 3 000 R, die in 500 R täglich fraktioniert waren. Bestrahlt wurde sechsmal an sechs aufeinanderfolgenden Tagen.

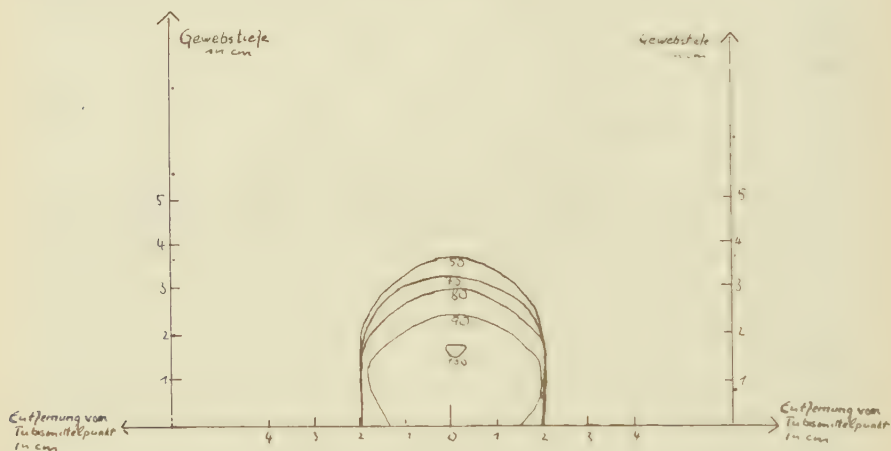


Tiefendosiskurve einer 9 MeV-Strahlung schneller Elektronen in Wasser.

Da bei den genannten Bedingungen das Dosismaximum erst in circa 1,5 Zenti-

meter Tiefe auftritt, wurde durch Vorlage einer fünf Millimeter dicken Plexiglasscheibe das Maximum bis nahe auf die Haut gezogen. Zu einer Epilation kam es bei keinem der bestrahlten Tiere.

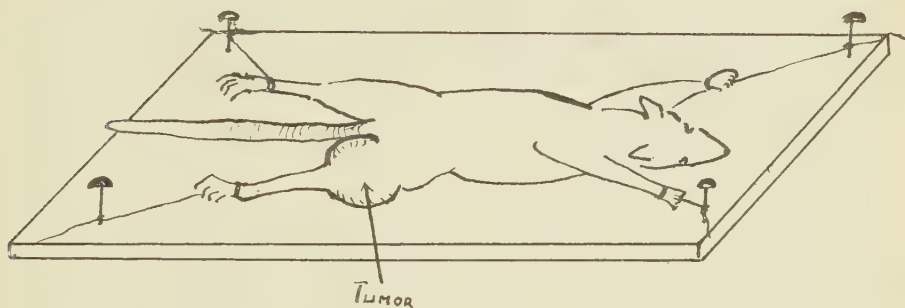
Das Isodosenbild soll den steilen Randabfall und die aus reichende Ausdehnung der 80 prozentigen Isodose veranschaulichen.



Isodose einer 9 MeV-Elektronenstrahlung bei vier Zentimeter Felddurchmesser. Die Zahlen geben die Tiefendosis in Prozent der Maximaldosis an.

Das Problem, die Tiere bewegungslos unter dem Bestrahlungstubus zu halten, lösten wir folgendermassen:

Die Tiere wurden mit der schon beschriebenen Äthernarkose vor jeder Bestrahlung in das Toleranzstadium gebracht. In Narkose wurden sie auf ein Brett gespannt, in der Weise, dass jeder Fuss mit einem Band an einen Nagel festgebunden wurde. Eine Skizze soll diese Methode veranschaulichen.



Wie schon oben gesagt, starben bei der ersten Versuchsreihe vier Ratten in der Narkose. Zwei Ratten waren bei der Tumortüberpflanzung negativ und zwei weitere Ratten wurden von den anderen totgebissen. Es blieben also für die erste sogenannte Vorversuchsreihe 22 Ratten, von denen zehn mit Ledermycin vorbehandelt waren und zwölf nicht vorbehandelt der Bestrahlung zugeführt wurden. Die Tumoren beider Gruppen wurden vergleichsweise dreimal gemessen:

1. Vor der Bestrahlung,
2. direkt nach der Bestrahlung,
3. 72 Stunden nach der Bestrahlung.

Als Massstab diente uns der Durchmesser der Tumoren, gemessen in Zentimetern.

Bei der zweiten Versuchsreihe starben fünf Ratten in der Narkose, zwei starben an Bisswunden, eine starb aus ungeklärten Gründen. Es blieben 43 Ratten, davon 19 mit Ledermycin vorbehandelt und 24 Ratten ohne Vorbehandlung. Bei dieser zweiten Reihe wurde fünfmal gemessen:

1. Vor der Bestrahlung,
2. nach der Bestrahlungsdosis von 2500 R,
3. 72 Stunden nach Abschluss der Bestrahlung,
4. 7 Tage nach Abschluss der Bestrahlung,
5. 12 Tage nach Abschluss der Bestrahlung.

Als Massstab diente uns hier der Umfang des Tumorschenkels gemessen in Zentimetern.

Histologische Untersuchungen der Tumorregion wurden von der ersten Reihe bei vier, von der zweiten Reihe bei sechs Tieren durchgeführt. Es wurden aus jeder Gruppe (A und B) zwei bzw. drei Tiere herausgesucht.

Von der ersten Versuchsreihe nahmen wir je ein Tier aus den Gruppen A

und B, bei denen makroskopisch und palpatorisch noch deutlich ein Tumor festzustellen war und je ein Tier, das klinisch tumorfrei erschien.

Bei der zweiten Versuchsreihe nahmen wir zusätzlich noch ein Tier aus jeder Gruppe, bei dem ein Tumor nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Die Kennzeichnung der Versuchstiere erfolgte unterschiedlich. Bei der ersten Versuchsreihe stellte sich eine Ohrenmarke als unzureichend heraus, da sie zum Teil von den Ratten herausgerissen wurde. Wir mussten uns mit einer Farbmarkierung weiterhelfen, die sich als instabil erwies. Bei der zweiten Reihe zeichneten wir deshalb die Ratten mit je zwei Ohrenmarken. Diese Methode erwies sich als ausreichend.

ERGEBNISSE DER VERSUCHE

A. MESSERGEBNISSE

Die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen wurden in Tabellen erfasst und statistisch ausgewertet.

Die Tabellen eins und zwei zeigen die gemessenen vergleichenden Werte des Tumordurchmessers, gemessen:

1. vor der Bestrahlung
2. sofort nach Beendigung der Bestrahlung mit 3000 R
3. 72 Stunden nach Beendigung der Bestrahlung.

Die zwölf Tiere der ersten Tabelle sind nicht mit Ledermycin vorbehandelt, während die zehn Tiere der zweiten Tabelle mit Ledermycin vorbehandelt sind. Die Fälle, bei denen nach der dritten Messung kein klinischer Befund mehr feststellbar war, wurden als "Heilerfolge" gewertet. Die Tabelle eins zeigt einen solchen Fall mit negativem klinischen Tumorbefund, die Tabelle zwei zeigt vergleichsweise vier Fälle.

Beim weiteren Vergleich der beiden Tabellen wird deutlich, dass die Bestrahlung bei den mit Ledermycin vorbehandelten Tieren deutlicher ansprach, als bei den nicht vorbehandelten. Von den zwölf Fällen der ersten Reihe zeigt ein Fall auf die Bestrahlung keine Reaktion, der Tumor wird grösser. Bei zwei weiteren Fällen scheint der Tumor nach einer ersten Rückbildung wieder weiter zu wachsen. Im Gegensatz dazu zeigt die zweite Reihe in allen Fällen eine kontinuierliche Rückbildung des Tumors.

Vorversuch

TABELLE 1

Tiere sind nicht vorbehandelt

Tier	Tumordurchmesser in cm			Bemerkungen
	vor Bestr.	sofort n. 3000 R	72 ^h nach 3000 R	
1	1,5	1,2	1,5	
2	2,8	2,5	1,7	
3	1,0	1,0	-	Tumor klinisch nicht mehr nachweisbar
4	4,0	2,0	3,5	
5	3,5	3,5	2,5	
6	2,5	2,5	2,8	
7	2,8	1,0	1,0	
8	3,8	1,8	3,0	
9	3,0	3,0	1,0	
10	3,5	2,8	2,0	
11	4,0	3,0	2,0	
12	2,0	1,9	1,5	

TABELLE 2

Tiere sind mit Ledermycin vorbehandelt

Tier	Tumordurchmesser in cm			Bemerkungen
	vor Bestr.	sofort n. 3000 R	72 ^h nach 3000 R	
1	1,3	1,0	-	Tumor klinisch nicht mehr nachweisbar
2	2,5	1,5	1,5	
3	1,5	0,9	-	Tumor klinisch nicht mehr nachweisbar
4	1,8	3,0	1,8	
5	3,0	1,0	-	Tumor klinisch nicht mehr nachweisbar
6	4,2	4,0	3,0	
7	2,8	1,0	0,6	
8	3,5	2,0	2,0	
9	1,7	0,5	-	Tumor klinisch nicht mehr nachweisbar
10	0,8	0,8	0,3	

Die Tabellen drei und vier enthalten die Messergebnisse des Hauptversuches. Als Masseinheit diente der Tumorumfang in Zentimeter. Es wurde vergleichsweise fünfmal gemessen:

1. vor der Bestrahlung
2. nach der Bestrahlungsdosis 2500 R
3. 72 Stunden nach Abschluss der Bestrahlung mit 3000 R
4. 7 Tage nach Abschluss der Bestrahlung
5. 12 Tage nach Abschluss der Bestrahlung

Die Tabelle vier zeigt die Messergebnisse der Tumoren der Tiere, die mit Ledermycin vorbehandelt wurden, die Tabelle drei zeigt die Messergebnisse unbeeinflusst durch eine Vorbehandlung.

Die Werte in den beiden Tabellen zeigen keinen echten Unterschied. Die Tumoren haben auf die unterschwellige Bestrahlungsdosis nur sehr zögernd angesprochen. Die Ledermycinvorbehandlung zeigte sich ohne Einfluss auf die Werte.

Hauptversuch

TABELLE 3

Tiere sind nicht vorbehandelt

Tier	Tumorumfang in cm				
	vor Bestr.	nach 2500 R	72 ^h nach 3000 R	7 Tge. nach 3000 R	12 Tge. nach 3000 R
1	9,6	9,0	6,5	7,0	6,5
2	7,0	6,0	6,0	5,5	5,5
3	7,5	5,5	4,5	4,5	4,5
4	6,0	5,0	4,0	4,5	5,0
5	5,5	4,5	4,5	5,0	4,5
6	5,5	5,0	4,5	5,0	5,0
7	7,5	7,0	5,5	5,5	6,0
8	6,5	5,0	5,0	4,5	4,5
9	6,5	5,5	4,5	4,5	4,5
10	6,0	6,0	4,5	4,5	5,0
11	7,5	7,0	4,5	4,5	4,5
12	6,0	5,5	4,0	4,5	5,5
13	5,0	5,0	4,5	5,0	5,0
14	8,0	6,0	5,0	4,5	4,5
15	6,0	5,5	5,0	5,0	5,0
16	6,5	5,5	5,0	5,0	5,0
17	6,5	5,0	5,0	5,5	5,0
18	5,5	5,0	5,0	4,5	4,5
19	8,5	7,0	6,0	5,5	5,5
20	7,0	6,0	4,5	5,0	5,5
21	7,0	5,0	4,5	4,5	5,0
22	8,0	7,0	5,5	5,5	5,0
23	7,0	7,0	6,0	6,0	5,5
24	8,5	7,0	5,0	5,0	5,0

Hauptversuch

TABELLE 4

Tiere sind mit Ledermycin vorbehandelt

Tier	Tumorumfang in cm				
	vor Bestr.	nach 2500 R	72 ^h nach 3000 R	7 Tge. nach 3000 R	12 Tge. nach 3000 R
1	5,5	5,0	4,0	4,5	5,0
2	6,5	6,0	5,0	5,0	5,0
3	9,0	8,5	6,0	6,5	8,0
4	6,5	6,0	5,0	4,5	4,5
5	7,5	5,5	4,5	4,5	4,5
6	6,5	5,5	4,5	5,0	4,5
7	9,5	9,0	6,0	7,5	11,0
8	6,0	4,5	4,5	5,0	5,5
9	6,0	6,0	5,0	5,0	5,0
10	7,5	6,0	5,0	5,0	5,0
11	6,0	6,0	4,5	4,5	4,0
12	9,0	8,0	6,0	6,5	7,0
13	4,5	5,5	4,5	4,5	4,5
14	5,5	4,0	4,0	4,5	4,5
15	7,0	5,5	4,5	5,5	5,0
16	7,5	7,5	5,0	5,5	5,0
17	8,5	7,0	6,0	6,0	5,0
18	6,0	6,0	4,5	5,0	4,5
19	8,0	8,0	6,0	6,0	5,0

B. RECHNERISCHE AUSWERTUNG

Um einen Überblick über die durchschnittliche Veränderung zu erhalten, werden zunächst die Mittelwerte für den Tumordurchmesser bzw. Tumorumfang aller Reihen getrennt nach Gruppen berechnet.

TABELLE 5

Rechnerische Mittelwerte
der Messreihen mit und ohne Ledermycin
für den Vor- und Hauptversuch

		N	vor-Bestr. $\bar{x}_1$	nach 2500 R $\bar{e} = \bar{x}_2$	nach 3000 R $\bar{e} = \bar{x}_2$	72 ^h nach Bestr. $= \bar{x}_3$	7 Tge. nach Bestr. $= \bar{x}_4$	12 Tge. n. Bestr. $= \bar{x}_5$
Vorversuch	ohne Lederm.	10	2,86	—	2,03	1,9	—	—
	mit Lederm.	12	2,31	—	1,42	0,84	—	—
Hauptversuch	ohne Lederm.	19	6,85	5,92	—	4,96	4,85	5,06
	mit Lederm.	24	6,97	6,29	—	4,95	5,26	5,39

Da beim Hauptversuch der Tumorumfang bestimmt wurde, ergeben sich gegenüber dem Vorversuch, bei dem der Tumordurchmesser bestimmt wurde entsprechend höhere Werte.

Die mögliche Strahlensensibilisierung der Tumoren durch das Ledermycin lässt sich erkennen, wenn man innerhalb der Gruppen mit und ohne Ledermycin getrennt für Vor- und Hauptversuch die numerische und prozentuale Differenz zwischen den Mittelwerten der Messreihen 1-5 ($\bar{x}_1 - \bar{x}_5$) bestimmt und die Gruppendifferenz zwischen der Gruppe mit Ledermycin und der Gruppe ohne Ledermycin errechnet. Als Bezugswert für die prozentuale Grössenveränderung dient für jede Gruppe jeweils $\bar{x}_1$ = Mittelwert der Tumorgrosse vor Bestrahlungsbeginn.

In der weiteren Auswertung der Versuchsergebnisse werden zur rechnerischen Vereinfachung die Gruppen der Vorversuchsreihe, die nach 3000 R gemessen wurden und die Gruppen der Hauptversuchsreihe, die nach 2500 R gemessen wurden, jeweils zusammenbehandelt als Gruppe, die nach 3000 R gemessen wurde.

TABELLE 6

Die folgende Tabelle zeigt die numerische und prozentuale Differenz der Mittelwerte aller Messreihen.

Tabellenteil A: für den Vorversuch

Tabellenteil B: für den Hauptversuch

Tabellenteil C: Übersicht über die Mittelwerte

Tabellenteil D: zeigt aus Übersichtlichkeitsgründen, unter Vorgriff auf die spätere statistische Signifikanzprüfung der Versuchsergebnisse (t-Test und Varianzanalyse), die unter Berücksichtigung der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit (IW) gerade noch signifikante Differenz zwischen den Gruppen mit Ledermycin und ohne Ledermycin des Hauptversuches zusammengestellt.

Die Differenzwerte lassen bei beiden Gruppen beider Versuchsreihen eine deutliche Grössenabnahme erkennen. Bei der Vorversuchsreihe bei kleiner Versuchszahl ($N_{\text{mit}} = 10$, $N_{\text{ohne}} = 12$) führen die aufgetretenen Grössendifferenzen der Tumoren zwischen den Messungen vor und nach der Bestrahlung zu dem Schluss, dass eine echte Ergebnisdifferenz zwischen den Gruppen und ohne Ledermycin vorliegt. Der Kontrollierende Hauptversuch mit vergrössertem Versuchsgut und häufiger durchgeführten Messungen zeigt eine Grössenabnahme der Tumoren nach der Bestrahlung von 29 Prozent mit Ledermycin und 27 Prozent derjenigen, die nicht mit Ledermycin vorbehandelt wurden. Es besteht hier also kein deutlicher Unterschied, wie die Signifikanzberechnung in Tabelle 8 noch zeigen wird.

Nach Abschluss der Bestrahlung mit unterschwelliger Tumordosis kommt es jedoch verhältnismässig rasch zu erneutem Tumorwachstum. Dabei entsteht der Eindruck, dass die Tumorvergrösserung bei den mit Ledermycin vorbehandelten Tieren rascher voranschreitet. Der Vergleich der numerischen Differenzwerte des Hauptversuches mit den Werten des Tabellenteils D zeigt, dass die Differenzen -wie später noch ausführlicher dargelegt wird- statistisch signifikant sind.

TABELLE 6

Numerische und prozentuale Differenz der Mittelwerte
= prozentuale Größenabnahme

	$x_1 - x_2$		$x_1 - x_3$		$x_1 - x_4$		$x_1 - x_5$		$x_2 - x_3$		$x_3 - x_4$		$x_3 - x_5$		$x_4 - x_5$	
	num	%	num	%	num	%	num	%	num	%	num	%	num	%	num	%
Vorversuch																
mit Ledermycin N = 10	0,89	38,6	1,47	63,0	-	-	0,58	25,0	-	-	-	-	-	-	-	-
ohne Ledermycin N = 12	0,83	29,0	0,96	34,0	-	-	0,13	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Δ mit-ohne	0,06	9,6	0,51	29,0	-	-	0,45	21,0	-	-	-	-	-	-	-	-

A

Hauptversuch																
mit Ledermycin N = 19	0,68	9,8	2,02	29,0	1,71	24,5	1,58	22,6	1,34	19,2	1,03	14,7	0,9	12,9	0,31	5,75
ohne Ledermycin N = 24	0,93	13,6	1,89	27,6	2,0	29,1	1,79	26,0	0,96	14,0	1,07	15,5	0,86	12,5	0,11	1,6
Δ mit-ohne	-0,35	-4,8	0,13	1,4	-0,29	-4,6	-0,21	-3,4	0,38	5,2	-0,34	-0,8	0,04	0,4	0,42	7,35
															0,34	4,84
															0,08	1,2

B

	x_1 (vor Bestatlg.)		x_2 (3000 R)		x_3 (22 R nach 3000 R)		x_4 (7 Ig nach 3000 R)		x_5 (12 Ig nach 3000 R)	
	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne
Vorversuch	2,31	2,86	1,42	2,03	0,84	1,9	-	-	-	-
Hauptversuch	6,97	6,85	6,29	5,92	4,95	4,96	5,26	4,85	5,39	5,06

C

Zw	ohne L		mit L	
	0,1%	0,7142	0,962	
	1,0%	0,6536	0,744	
	5,0%	0,4184	0,563	

D

C. STATISTISCHE ÜBERPRÜFUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Es wurden Berechnungen durchgeführt vom Durchschnitt, Varianz, Standardabweichung und Vertrauensintervall für μ (unbekannter Mittelwert der Grundgesamtheit aller möglichen Werte), bei höchstmöglicher Irrtumswahrscheinlichkeit IW = 5 Prozent. Zur Berechnung der genannten Werte wurden folgende Formeln verwendet:

Durchschnitt:
$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

Varianz:
$$s^2 = \frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 / N}{N-1}$$

Standardabweichung:
$$s = \sqrt{s^2}$$

Vertrauensintervall:
$$= \bar{x} \pm t \cdot \sqrt{\frac{s^2}{N}}$$

t = Signifikanzschranken der Studentverteilung

(Der Wert für t wird aus der t-Tabelle entnommen)

Die Tabelle 7 gibt Aufschluss über den Mittelwert, die Varianz, die Standardabweichung und das Vertrauensintervall für μ und die Messverteilung in Bezug auf das Vertrauensintervall (numerisch und prozentual von N).

Der Prozentsatz der Messwerte, die innerhalb des Vertrauensintervalles liegen, gibt einen Hinweis auf die zu erwartenden Signifikanzverhältnisse.

Die dritte Messung in der Vorversuchsreihe mit Ledermyclingaben ist hier statistisch nicht verwertbar da $s > \bar{x}$ ist.

TABELLE 7

Berechnung von Mittelwert, Varianz,
Standardabweichung und Vertrauensintervall für μ
für alle Messreihen nach Gruppen getrennt

	Ver- Gruppe	Messreihe	N	Zeitpunkt d. Messung d. Tumorgröße	Varianz = s^2	Standard- Abweichung = s	Mittel- wert = $\bar{x}$	Vertrauensinter- vall für μ bei 95% - 5%		Lage d. Messwerte i Vertr. Interv.					
								untere Gr.	obere Gr.	Unterhalb		innerhalb		darüber	
										Anz.	%v.N	Anz.	%v.N	Anz.	%v.N
VORVERSUCH	ohne Lederm. (Leerk.)	1	12	vor Bestr.	0,95	0,98	2,86	2,23	3,48	3	25,0	4	33,3	5	41,7
		2	12	sofort nach 3000 R in 6 Tagen	1,43	1,2	2,03	1,28	2,78	2	16,5	7	58,5	3	25,0
		3	12	72 ^h nach Abschl. d. Bestrahlung	2,27	1,51	1,9	0,95	2,85	1	8,5	9	75,0	2	16,5
	mit Lederm	1	10	vor Bestr.	1,14	1,07	2,31	1,54	3,08	2	20,0	7	70,0	1	10,0
		2	10	sofort nach 3000 R in 6 Tg (4500 R)	1,14	1,07	1,42	0,65	2,19	1	10,0	8	80,0	1	10,0
		3	10	72 ^h n. Abschluß d. Bestrahlung	1,07	1,03	0,84	0,1	1,58	4	40,0	4	40,0	2	20,0
ohne Lederm. (Leerk.)	1	24	vor Bestr.	1,25	1,12	6,85	6,38	7,33	7	28,8	9	37,6	8	33,6	
	2	24	nach 2600 R	1,10	1,05	5,92	5,47	6,36	8	33,6	9	37,6	7	28,8	
	3	24	72 ^h n. Abschl. d. Bestrahlung	0,43	0,66	4,96	4,68	5,24	11	45,8	8	33,6	5	24,2	
	4	24	7 Tge. n. Bestr.	0,23	0,48	4,85	4,65	5,06	10	41,7	8	33,6	6	25,3	
	5	24	12 Tge. n. Bestr.	0,27	0,52	5,00	4,73	5,75	7	28,8	15	62,5	2	8,7	
mit Ledermycin	1	19	vor Bestr.	1,87	0,43	6,47	6,76	7,18	10	52,0	4	22,0	5	26,0	
	2	19	nach 2500 R	1,84	1,36	6,29	5,63	6,94	7	36,8	6	31,6	6	31,6	
	3	19	72 ^h n. Abschl. d. Bestrahlung	0,48	0,7	4,95	4,61	5,29	9	47,9	5	26,0	5	26,0	
	4	19	7 Tge. n. Bestr.	0,73	0,86	5,26	4,85	5,67	6	31,6	8	42,4	5	26,0	
	5	19	12 Tge. n. Bestr.	2,7	1,65	5,39	4,60	6,19	7	36,8	9	47,9	3	15,7	

Zur weiteren Klärung der Frage, ob die in Tabelle 6 gefundenen Differenzen statistisch signifikant sind, werden die Reihendifferenzen der Gruppen bei paarweiser Anordnung der Messwerte ermittelt und anschliessend zur Signifikanzprüfung der t-Test durchgeführt.

Aus den jeweiligen Messpaaren der Tabelle 8 -Spalte eins- wird die Differenz $x_1 - x_2 = d_1$, $x_1 - x_3 = d_2$, ... $x_{14} - x_{15} = d_i$ gebildet.

Die Werte werden über folgende Formeln errechnet:

Durchschnitt:
$$\bar{d} = \frac{\sum d_i}{N}$$

Varianz:
$$s_d^2 = \frac{\sum d_i^2 - (\sum d_i)^2 / N}{N-1}$$

Standardabweichung:
$$s_d = s_d^2$$

errechnetes t:
$$t_{\text{emp}} = \sqrt{\frac{\bar{d}}{s_d^2 / N}}$$

tabuliertes t:
$$t_{\text{tab}} = (\text{aus der Tabelle für Signifikanzdaten der Studentverteilung entnommen})$$

Tabellarisch zusammengefasst, zeigen sich folgende Ergebnisse:

Es lässt sich erkennen, dass bis auf die Reihen:

Vorversuch ohne Ledermycin 2-3

Hauptversuch ohne Ledermycin 3-4

3-5

4-5

Hauptversuch mit Ledermycin 4-5

in allen Reihendifferenzen eine sehr hohe Signifikanz besteht. Bei allen Reihen zwischen denen keine Signifikanz vorliegt, handelt es sich um jene Messergebnisse, die nach Abschluss der Bestrahlung ermittelt wurden, also in einem Zeitraum, in dem bereits ein erneutes Wachsen des Tumors begonnen hatte.

Zusammenfassend lässt sich gemäss der in Tabelle 8 zusammengefassten Prüfgrössen sagen, dass die Differenz zwischen den einzelnen Messreihen innerhalb der Gruppen von jener Grössenordnung ist, die bis auf wenige Ausnahmen mit einer geringen Irrtumswahrscheinlichkeit die echte Grössenabnahme des Tumors während der Bestrahlung bestätigt.

TABELLE 8

Signifikanzprüfung der Reihendifferenzen
innerhalb der Gruppen
bei paarweiser Anordnung der Messwerte (t-Test)

	Gruppe	N	Vergl. auf Tages- zeilen	d	Varianz $d = S_d^2$	Standard- abweichung von $d = S_d$	t - Test			Interpretation
							t _{emp}	t _{tab}	JW	
VORVERSUCH	ohne Lederm.	12	1-2	0,06	0,74	0,85	2,66	2,59	2,5%	signifikant
		12	1-3	0,92	0,49	0,7	4,53	4,43	0,1%	stark signifikant
		12	2-3	0,35	0,53	0,73	1,66	1,36	20%	keine Signifik der Diff. zwisch d. Gruppen
	mit Lederm.	10	1-2	0,85	0,35	0,59	4,53	3,69	0,5%	signifikant
		10	1-3	1,47	0,25	0,50	4,31	4,78	>0,1%	hoch signifikant
		10	2-3	0,62	0,16	0,40	4,99	4,78	0,1%	" "
H A U P T V E R S U C H	ohne Ledermycin	24	1-2	0,94	0,42	0,65	7,07	3,77	>0,1%	hohe Signifik.
		24	1-3	1,90	0,92	0,96	9,67	3,77	>0,1%	" "
		24	1-4	1,83	0,89	0,94	9,57	3,77	>0,1%	" "
		24	1-5	1,79	1,02	1,00	8,69	3,77	>0,1%	" "
		24	2-3	0,96	0,52	0,72	9,57	3,77	>0,1%	" "
		24	2-4	0,90	0,69	0,83	5,27	3,77	>0,1%	" "
		24	2-5	2,85	0,71	0,84	4,98	3,77	>0,1%	" "
		24	3-4	0,06	0,14	0,37	0,83	0,64	50%	keine Signifik.
		24	3-5	+0,10	0,30	0,55	0,24	0,13	90%	" "
		24	4-5	+0,04	0,15	0,39	0,53	0,39	70%	" "
	mit Ledermycin	19	1-2	0,71	0,55	0,74	4,17	3,92	>0,1%	hohe Signifik.
		19	1-3	2,0	0,72	0,85	10,26	3,92	>0,1%	" "
		19	1-4	1,71	0,56	0,75	9,94	3,92	>0,1%	" "
		19	1-5	1,58	1,42	1,19	5,77	3,92	>0,1%	" "
		19	2-3	1,32	0,62	0,79	7,30	3,92	>0,1%	" "
		19	2-4	1,03	0,51	0,72	6,24	3,92	>0,1%	" "
		19	2-5	0,79	1,59	1,26	2,73	2,55	2,0%	deutl. Signifik.
		19	3-4	0,24	0,20	0,45	2,32	2,10	5,0%	nicht signifik.
		19	3-5	0,42	0,38	0,62	2,97	2,87	1,0%	signifikant
		19	4-5	0,13	0,99	0,998	0,57	0,53	60%	keine Signifik.

In Tabelle 9 wurden die gleichsinnigen Reihen der Gruppen des Hauptversuches untereinander verglichen. Die Berechnungen wurden nach dem F-Test und dem t-Test durchgeführt.

Rechenweg:

Die Mittelwerte und Summen sind den Berechnungen zu Tabelle sieben und acht entnommen.

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2/N + \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2/M}{(N + M - 2)}} \cdot \frac{N + M}{N \cdot M}}$$

$$F = \frac{s_x^2}{s_y^2} = \frac{\text{Varianz } v \cdot x}{\text{Varianz } v \cdot y} \quad \text{bzw. umgekehrt, grösserer Wert immer im Zähler!}$$

Unter der Voraussetzung, dass das empirische Zahlenmaterial exakt gewonnen wurde, darf hier geschlossen werden, dass zwischen den Gruppen mit und ohne Ledermycin vor, unter und nach der Bestrahlung mit schnellen Elektronen kein signifikanter Unterschied in der Grössenabnahme der Tumoren besteht.

TABELLE 9

Vergleich der gleichzeitigen Reihendurchschnitte
in den Gruppen mit und ohne Ledermycin (Hauptversuch)
mittels F-Test und t-Test

	Vergl.-Gruppen + Reihen	N mit/ohne	F - Test			Frage der Varianzhomogenität	t - Test				Gesamturteil
			errechn. F	tabuliert F	JW		errechn. t	tabuliert t	JW	bedeut. zw. mit + ohne, eine Diff?	
1	1 mit / 1 ohne	19 / 24	1,50	2,07	5,0	V. - Homogenität	0,32	0,26	80%	nein	Die Reihen mit + ohne Lederm. untersch. s. nicht
2	2 mit / 2 ohne	19 / 24	1,68	2,07	5,0	V. - "	1,01	0,85	40%	nein	" "
3	3 mit / 3 ohne	19 / 24	1,12	2,07	5,0	V. - "	0,077	0,06	95%	nein	" "
4	4 mit / 4 ohne	19 / 24	3,13	2,16	> 1,0	keine	1,05	1,049	30%	nein	" "
5	5 mit / 5 ohne	19 / 24	10,09	2,07	> 1,0	keine	0,93	0,85	40%	nein	" "

Abschliessend werden die beiden Versuchsreihen (Vor- und Hauptversuch) graphisch zur Darstellung gebracht, wobei die jeweiligen Gruppen mit und ohne Ledermycin miteinander verglichen werden. Als Messeinheit dient der Tumordurchschnitt, gemessen in Zentimetern. Die Durchschnittswerte der einzelnen Messreihen (je drei bzw. je fünf) werden zum Vergleich in Kurven einander gegenübergestellt: Kurve A mit Ledermycin, Kurve B ohne Ledermycin.

Vorversuch

Kurve A: 10 Tiere (—)

1. Messung (Durchschnitt): 2,3

2. Messung (Durchschnitt): 1,6

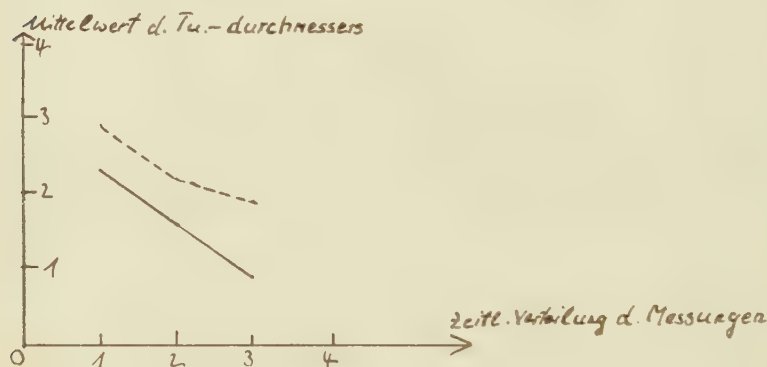
3. Messung (Durchschnitt): 0,9

Kurve B: 12 Tiere (---)

1. Messung (Durchschnitt): 2,9

2. Messung (Durchschnitt): 2,2

3. Messung (Durchschnitt): 1,9



Die Grössenabnahme der Tumoren der Reihe mit Ledermycin entspricht zwischen der ersten und zweiten Messung genau der Versuchsreihe ohne Ledermycin. Doch bildet sich ein Unterschied zwischen der zweiten und dritten Messung. Hier ist die Tumorgrossenabnahme der Reihe A wesentlich deutlicher als bei der Reihe B; die Kurve A verläuft direkt linear, während die Kurve B im zweiten Teil weniger steil abfällt.

Hauptversuch

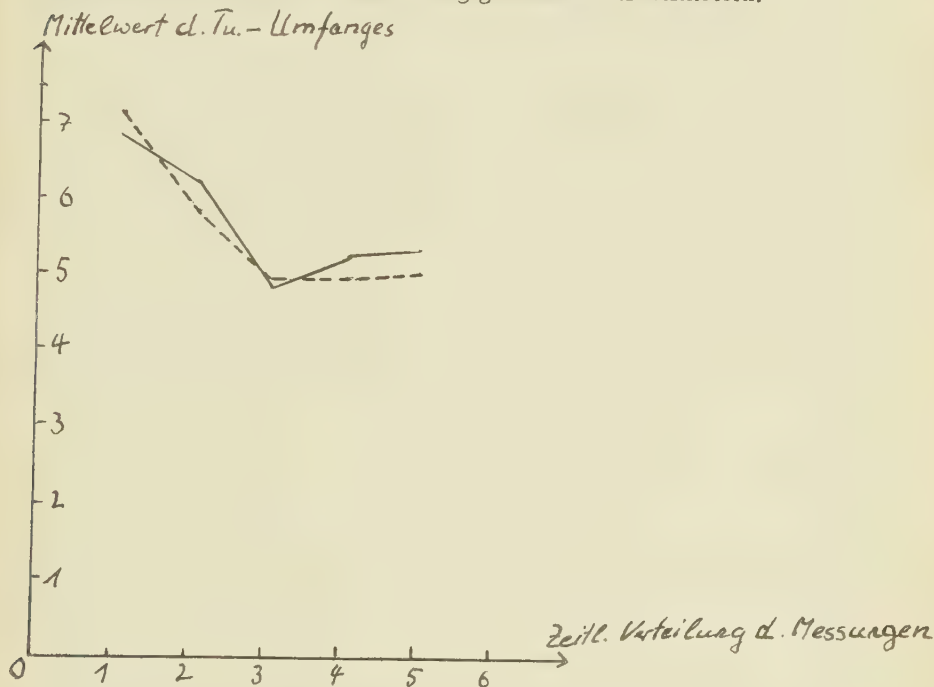
Kurve A: 19 Tiere (—)
(mit Ledermycin)

1. Messung (Durchschnitt): 6,9
2. Messung (Durchschnitt): 6,3
3. Messung (Durchschnitt): 4,9
4. Messung (Durchschnitt): 5,3
5. Messung (Durchschnitt): 5,4

Kurve B: 24 Tiere (---)
(ohne Ledermycin)

1. Messung (Durchschnitt): 7,2
2. Messung (Durchschnitt): 5,9
3. Messung (Durchschnitt): 5,0
4. Messung (Durchschnitt): 5,0
5. Messung (Durchschnitt): 5,1

Als Meßeinheit dient der Tumorumfang gemessen in Zentimetern.



Hier im Hauptversuch besteht kein so deutlicher Unterschied in den Kurvenbildern wie im Vorversuch. Nach einer geringfügigen Abweichung bei der zweiten Messung erreichen beide Reihen annähernd die gleichen Werte, bezogen auf ihre Ausgangswerte. Auffallend ist, dass nach der dritten Messung das Tumorstadium wieder beginnt, und zwar zeigt sich, dass der Tumor in der Reihe mit Ledermycin stärker wächst, als in der Reihe ohne Ledermycin.

SCHLUSSURTEIL

Die statistische Überprüfung der gesamten Werte lässt zusammenfassend folgendes erkennen:

1. Bei der Durchführung der Untersuchung gemäss der vorstehend geschilderten Versuchsanordnung ist eine Beeinflussung der Strahlensensibilität der Yoshida Impftumoren durch das Antibiotikum Ledermycin nicht nachweisbar. Sowohl die vorbehandelte, wie auch die Kontrollgruppe zeigen gleiche Strahlenempfindlichkeit.
2. Die Bestrahlung vermochte nach Art und Dosis die Impftumoren im Mittel um 29 Prozent zu verkleinern. Die Verkleinerung ist proportional zur applizierten Dosis.
3. Nach Beendigung der Bestrahlung trat eine erneute Tumorvergrösserung auf.
4. Die errechneten statistischen Prüfgrössen beweisen mit hoher Signifikanz ($IW 0,1$ Prozent) die Richtigkeit der unter 1-3 genannten Ergebnisse.
5. Die histologischen Befunde der Tumorpräparate zeigen, dass es keinen Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den Reihen mit und ohne Ledermycinvorbehandlung mit anschliessender Bestrahlung mit schnellen Elektronen gibt.
6. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Vorversuchsreihe wurde durch den Hauptversuch widerlegt. Er ist mutmasslich in erster Linie auf die Art der Messung (Tumordurchmesser) zurückzuführen; zweitens kann wegen der kleinen Versuchszahl ein zufälliges Bild nicht ausgeschlossen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird auf das zahlenmässige Anwachsen der Krebserkrankung und auf das Problem der Krebsbehandlung hingewiesen. Die bekannten konventionellen Behandlungsmethoden des malignen Neoplasmas werden kurz beschrieben. Auf die Strahlentherapie und ihre Grenzen in der Anwendung wird gesondert eingegangen. In erster Linie interessiert in dieser Arbeit das Problem der Sensibilitätsdifferenz zwischen Tumor und gesundem Gewebe gegenüber strahlenden Energien. Es werden Versuche aus der Literatur beschrieben, die sich mit der Sensibilitätsveränderung von Tumorzellen gegenüber Röntgenstrahlen befassen. Ein weiterer Versuch in diesem Sinne ist in dieser Arbeit durchgeführt.

In den Stoffen, die in der Literatur durch ihre Tumoraffinität bekannt geworden sind, gesellt sich das 1957 von McCORMICK und Mitarbeiterin (40) entwickelte Tetracyclin Ledermycin und das Tetracyclin Reverin (Hoechst). Die selektive Speicherung dieser Antibiotika im Tumorgewebe und ihre Eigenschaft unter UV-Licht zu fluoreszieren, bildet die Grundlage für neue Methoden in der Tumordiagnostik, die an anderer Stelle schon ausgearbeitet wurden.

Bei der Anwendung des Ledermycin entdeckten einige Autoren (M. S. Falk, W. E. Morris, Zöllner, Parisius, u. a. 14, 44, 60) eine weitere Eigenschaft dieses Tetracyclins, nämlich die Photosensibilisierung.

Es ist in dieser Arbeit untersucht worden, ob die beschriebene Photosensibilisierung gekoppelt ist mit einer Sensibilität gegenüber anderen therapeutischen Strahlen.

Zur Durchführung der gestellten Aufgabe wird in Tierversuchen mit Ratten experimentiert. Auf die hintere Extremität wird ein Yoshida-Sarkom überimpft. Nun wird einem Teil der Tiere Ledermycin zugeführt. Nach Abwarten einer bestimmten Zeit -der Abflutungszeit des Ledermycins aus dem gesunden Gewebe- wird mit der Bestrahlung begonnen. Als Bestrahlungsart werden schnelle Elektronen gewählt. Die Bestrahlungsdosis ist mit 3000 R unterschwellig. Neben den Tieren die mit Ledermycin vorbehandelt werden, wird eine gleiche Anzahl nicht vorbehandelter bestrahlt. Insgesamt wird der Versuch mit 64 Ratten durchgeführt, die sich auf zwei Versuchsreihen, einem Vorversuch und einem Hauptversuch, verteilen.

Die Ergebnisse werden statistisch ausgewertet. Abschliessend wird festgestellt, dass zwischen den Versuchsreihen mit Ledermycinvorbehandlung und den Reihen ohne Ledermycinvorbehandlung kein signifikanter Unterschied besteht. Ledermycin sensibilisiert das Yoshida-Sarkom gegenüber schnellen Elektronen nicht.

LITERATURÜBERSICHT

1. Arndt J., Hambsch K., Ludewig R.
Zur Strahlenempfindlichkeit des Yoshida-Sarkoms der Ratte.
Strahlenth. 121 (1963) 365
2. Bauer K.H. Das Krebsproblem -
Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer Verlag 1963
3. Becker Th., Storck Fr.W.
Über den Nachweis fluoreszierender Farbstoffe im menschlichen Harn und Serum zur Frühdiagnose bösartiger Geschwülste.
Zbl.Chir. 77 (1952) 2384
4. Bender M., Kohler A.
Über Messungen bei der Pendelbestrahlung.
Strahlth. 65 (1939) 468
5. Berk E., Kantor S.
Demethylchlortetracycline-induced Fluorescence of Gastric Sediment.
J. Am. Med. Ass. 179 (1962) 997
6. Birkner R., Wachsmann F.
Über die Kombination von Röntgenstrahlen und Kurzwellen.
Strahlenth. 79 (1949) 93
7. Bode H.G., Paul W., Schubert G.
Elektronentherapie menschlicher Hautkarzinome mit einem Betatron von 6 Millionen Elektronen-Volt.
Strahlenth. 81 (1950) 251
8. Bohlig H. Ergebnisse der Strahlenbehandlung des Brustkrebses in der Zeit von 1922-1948
9. Bonser G.M., Dosset J.A.
Human and experimental Breast Cancer
Verlag Pitman Med. Publ. Co. Ltd. 1962
10. Brilmayer C., Kohler A., Mack A., Stordeur K.
Die Affinität bestimmter Farbstoffe zum gesunden neoplastischen Gewebe, geprüft durch quantitative Gewebsextraktion.
Ztschr. Krebsf. 60 (1953) 334

11. Churchill-Davidson S., Sanger S., Thomlinson R.H.
High-Pressure oxygen and Radiotherapy.
Lancet 268 (1955) 1091
12. Devik F. siehe Rochemont
13. Du Buy H.G., Showacre I.L.
Selektive Lokalization of Tetracycline in Mitochondria of
living Cells.
Science 133 (1961) 196
14. Falk M.S. Light sensitivity due to Demethylchlortetracycline.
J.Am.Med.Ass.172 (1960) 1156
15. Fenner O. Demethylchlortetracyclin (Ledermycin)
Chemoth.1 (1960) 205-214
16. Fiebelkorn H.J.
 siehe Rochemont
17. Finnland M.
 Demethylchlortetracycline
 Brit.Med.J. (1960) 959
18. Fischer W. siehe Rochemont
19. Grossmann M.I.
 siehe Klinger und Katz
20. Grynkrant B.
 Direct and indirect Radiotherapy.
 AmJ.Roentg.53 (1945) 491
21. Harnisch H. Geschichtliches zum Antibiotikum Tetracyclin.
 Ärztl.Praxis 13, 1 (1961) 26
22. Heiss J. mündliche Mitteilungen
23. Hirsch H.A., Kunun C.M., Finnland M.
 Demethylchlortetracyclin
 Münch.Med.Wschr.101 (1959) 519
24. Hubbard T.B., Moore G.E.
 J.nat.Canc.Inst.1 (1949) 303
 siehe Becker und Storck

25. Ippen H. Experimentelle Untersuchungen zu lichtbeeinflussenden Arzneimittelreaktionen der Haut.
Arch.klin.exp.Derma 212 Bd.6 (1961) 519
26. Jüngling O., Glauner R., Langendorff H.
siehe Rochemont
27. Kantor S.M.
Praeoperative Differentiation of benign and malignant Gastric Lesions by Tetracycline-induced Fluorescence.
Bull.Sinai.Hosp.Detroit 9 (1961) 66-70
28. Kepp R.K. Zur Frage der Strahlentherapeutischen Anwendung schneller Elektronen.
Dtsch.med.Wschr. 76 (1951) 639
29. Kepp R.K. Grundlagen der Strahlentherapie
Thieme Verlag Stuttgart 1952
30. Keutzer A. Über die Entwicklung der mittleren Lebensdauer von 1875-1950
Med.Mschr. (1955) 361
31. Knothe H. Demethylchlortetracyclin
Chemoth.3 (1961) 35-48
32. Klinger I., Katz R.
Tetracycline Fluorescence in Diagnosis of Gastric Carcinoma.
Gastroent.41 (1961) 29
33. Klinger I., Katz R.
Fluorescence by Tetracycline in Gastric Cancer.
u.Panam.Congr.of Gastroenterology Santiago Chile
(1960)
34. Kohler A. siehe Bender M., Kohler A.
35. Langendorff H.
Untersuchungen über die Ultrakurzwellenwirkung auf Impftumoren.
Strahlenth.64 (1939) 512
36. Lewis M.D., Goland M.D., Philip P.
In vivo Staining and Retardation of Tumors in Mice by Acridine Compounds.
Am.J.Med.Sc.215 (1960) 282

37. Linzenmeier G.
Hemmhofteste mit Demethylchlortetracyclin.
Chemoth.1 (1960) 205-214
38. Marks H. Clinical experience with irradiation through a grid.
Radiol.58 (1952) 338
39. Marks H. Abstracts of 8.Intern.Congress of Radiol. Mexico (1956) 195
40. McCormick J.R., Sjolander N.O., Hirsch U., Jensen E.R.
A new Family of antibiotics: The demethyltetracyclines.
J.Am.Chem.Soc.79 (1957) 4561
41. McLeay J.F.
The Use of Systematic Tetracyclines and Ultraviolett in Cancer Detektion.
Am.J.Surg.96 (1958) 415
42. McLeay J.F., Walske B.R., Ogborne R.E.
Surg.Forum 11 (1960) 79-81
43. Moore G.E. siehe Becker und Storck
44. Morris E.W.
Photosensibility to Tetracycline Derivate
J.Am.Med.Ass.172 (1960) 1156
45. Munteau E. Zur radiologischen Frühdiagnose und -therapie des Mammakarzinoms.
Fortschr.Roentgenstr.81 (1954) 719
46. Oeser H., Billon H.
Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel.
Fortschr.Roentgenstr.76 (1952) 4
47. Rall D.P., Loo T.H., Lane M., Kelly G.
Appearance and Persistence of Fluorescent Material in Tumor Tissue after Tetracycline Administration.
J.nat.Canc.Inst.19 (1957) 79
48. Regaud siehe Rochemont
49. Reissner A. Der Hauterythemverlauf bei fraktionierter Verabfolgung grosser Strahlenmengen.
Fortschr.Roentgenstr.45 (1932) 293-307

50. Rochemont R.M.
Lehrbuch der Strahlenheilkunde
Enke Verlag Stuttgart 1958
51. Schoog M. Analyse der Wirkung des 7-Chlor-6-demethylchlortetracyclins.
Arzneimittelforsch.10 (1960) 524-526
52. Shapiro I.L., Phillips I.W.
Demethylchlortetracycline in Clinical Practis.
J.Am.Med.Ass.176 (1961) 596
53. Taylor G.W.
Treatment and results in Cancer of the Breast.
Am.J.Roent.62 (1949) 341
54. Uttermark D.
Tumorfrühd Diagnose, kritische Betrachtung der bisherigen Ergebnisse und Prüfung zweier für das Gebiet der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde neuer Verfahren.
Inaug.Diss.Med.Münch. (1965)
55. Vassar P.S., Saunders A.M., Culling C.F.A.
Tetracycline Fluorescence in malignant Tumors and benign Ulcers.
Arch.Path.69 (1960) 613-613
56. Wasserman A., Keysser E.
siehe Becker und Storck
57. Wideröe R. siehe (Schinz H.R., Holthusen H., Langendorf H., Rajewsky B., Schubert G.)
Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung. Ergebnisse 1952-1958.
Stuttgart 1959, Seite 289
58. Willamo H.H.
Die endokrine Behandlung des metastasierenden Mammacarcinom der Frau.
Das Hormon 6 (1963)
59. Woeber K.H.
Studium der Wirkung von Hyperthermie durch Überwärmungsbad, Ultrakurzwellen, Ultraschall auf Krebsgewebe, sowie biologische Grundlagen einer kombinierten Röntgen-Ultraschallbehandlung oberflächlicher Tumoren.
Strahlenth.95 (1954) 333.

60. Zöllner M., Parisius G.

Photodynamische Reaktion nach Verabreichung von DMCT.

Med. Welt 33/34 (1960) 1682

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. J. Heiss herzlich danken. Herrn Dr. D. Klemm (Riederinstitut) danke ich für die aufopfernde Hilfe beim Bestrahlen der Tiere und für die Hilfe bei der Anfertigung der Statistik. Herrn Dr. U. Mohr (I. Med. Frauenklinik) habe ich zu danken für seine Unterstützung bei der Beurteilung der histologischen Präparate. Herrn Privatdozent Dr. Dr. D. Schlegel danke ich für seine Ratschläge bei der Bearbeitung des Themas.

LEBENS LAUF

Am 23. August 1936 wurde ich in Delmenhorst geboren als Sohn des Zahnarztes Dr. Fritz Lindhorst und seiner Ehefrau Liesel geb. Luerssen. Von 1943 bis 1948 besuchte ich die Volksschule in Delmenhorst. Anschliessend trat ich in das Gymnasium an der Willmstrasse in Delmenhorst ein und legte dort im Frühjahr 1957 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Sommersemester 1957 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und bestand dort im März 1960 die zahnärztliche Vorprüfung. Meine klinische Ausbildung erhielt ich an der gleichen Universität. Am 12. Dezember 1962 beendete ich mit dem Abschluss des zahnärztlichen Staatsexamens mein Studium.

Seit dem 15. Dezember 1962 bin ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der chirurgischen Abteilung der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München tätig.

